

50

COSAS QUE
HAY QUE
SABER SOBRE

GENÉTICA



MARK HENDERSON





Libro proporcionado por el equipo

Le Libros

Visite nuestro sitio y descarga esto y otros miles de libros

<http://LeLibros.org/>

[Descargar Libros Gratis](#), [Libros PDF](#), [Libros Online](#)

Vivimos una auténtica revolución en el conocimiento humano. Desde que nuestra especie es capaz de elaborar un razonamiento complejo, nos hemos preguntado de dónde venimos, por qué nos comportamos como lo hacemos, cómo actúan nuestros cuerpos en la enfermedad y la salud, y por qué nos parecemos tanto unos a otros aunque, al mismo tiempo, somos muy distintos y poseemos una maravillosa individualidad. La filosofía y la psicología, la biología, la medicina y la antropología, e incluso la religión, han intentado ofrecer, con cierto éxito, respuestas a estas preguntas. Sin embargo, hasta hace muy poco carecíamos de una pieza fundamental de este rompecabezas, una pieza de gran significación en todos los aspectos de la existencia humana: el conocimiento de nuestro código genético.

Accesible y fascinante, 50 cosas que hay que saber sobre genética es tanto una revisión cronológicamente oportuna de esta rama fundamental de la ciencia como un elemento esencial para saber qué es lo que hace que cada uno de nosotros sea realmente único.

L≡LIBROS

Mark Henderson

50 cosas que hay que saber sobre genética

50 cosas - 0

Introducción

Vivimos una auténtica revolución en el conocimiento humano. Desde que nuestra especie es capaz de elaborar un razonamiento complejo, nos hemos preguntado de dónde venimos, por qué nos comportamos como lo hacemos, cómo actúan nuestros cuerpos en la enfermedad y la salud, y por qué nos parecemos tanto unos a otros aunque, al mismo tiempo, somos muy distintos y poseemos una maravillosa individualidad. La filosofía y la psicología, la biología, la medicina y la antropología, e incluso la religión, han intentado ofrecer, con cierto éxito, respuestas a estas preguntas. Sin embargo, hasta hace muy poco carecíamos de una pieza fundamental de este rompecabezas, una pieza de gran significación en todos los aspectos de la existencia humana: el conocimiento de nuestro código genético.

La genética es una ciencia joven. Han transcurrido algo más de 50 años desde que Crick y Watson descubrieran el «secreto de la vida»: la estructura de la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN). El primer borrador del genoma humano, incompleto, se publicó en 2001. No obstante, esta rama incipiente del conocimiento ya está empezando a cambiar nuestra manera de entender la vida sobre la Tierra al demostrar la realidad de la evolución y permitirnos rastrear nuestros orígenes hasta los primeros seres humanos que, desde África, poblaron el mundo.

La genética también nos ha ofrecido nuevas herramientas forenses; además, nos explica cómo se forja un individuo a través de los mecanismos naturales y de la cultura. Por otra parte, estamos entrando en una nueva era de la medicina genética, que augura tratamientos diseñados a la medida del perfil genético de cada paciente, la regeneración de tejidos nuevos a partir de las células madre, los tratamientos de terapia genética para la corrección de las mutaciones peligrosas y el diseño de pruebas diagnósticas que permitan detectar y reducir los riesgos hereditarios para la salud.

Pero también plantea graves problemas éticos: la ingeniería genética, la clonación, la discriminación genética y los bebés de diseño indican a menudo que la abreviatura ADN no solamente significa ácido desoxirribonucleico, sino también controversia.

Cada individuo es, por supuesto, mucho más que la suma de sus genes; otras partes del genoma, como los segmentos previamente denominados «ADN basura», también son importantes y —quizá— fundamentales. Por todo lo señalado, el estudio de la vida sin la consideración de la genética representa sólo la mitad de la historia. Tenemos la enorme fortuna de vivir en una época en la que la humanidad puede llegar, por fin, a conocer la otra mitad.

GENÉTICA CLÁSICA

01 Teoría de la evolución

Charles Darwin: « La grandeza de esta visión de la vida radica en que... a partir de un comienzo tan simple, han evolucionado y lo siguen haciendo innumerables formas extraordinariamente bellas y maravillosas » .

El genetista Theodosius Dobzhansky escribió: « No hay nada en biología que tenga sentido si no es a la luz de la evolución » . Si bien Charles Darwin no conocía los genes ni los cromosomas, éstos y todos los conceptos que se describen en este libro están relacionados, en última instancia, con la genialidad de su contemplación de la vida sobre la Tierra.

La teoría de la selección natural de Darwin sostiene que los organismos individuales heredan las características de sus progenitores con modificaciones pequeñas e impredecibles. Los cambios que favorecen la supervivencia y la reproducción se multiplican en una determinada población con el paso del tiempo, mientras que los cambios que inducen efectos negativos desaparecen de manera gradual.

La evolución en función de la selección natural es de una sencillez tan hermosa que, una vez comprendida, convence de manera inmediata. Cuando el biólogo Thomas Henry Huxley escuchó por primera vez esta hipótesis, exclamó: « ¡Qué tremendamente estúpido soy por no haber pensado antes en ello! » . El escéptico al principio, se convirtió después en su defensor más enérgico, hasta el punto de recibir el apodo de « el perro guardián de Darwin » (véase el recuadro de la página siguiente).

El razonamiento desde el diseño A lo largo de varios siglos antes de Darwin, los filósofos de la naturaleza habían intentado explicar la extraordinaria variedad de la vida sobre la Tierra. Por supuesto, la solución tradicional se refería a lo sobrenatural: la vida era creada en toda su diversidad por un dios, y los rasgos que permitían a un organismo concreto adaptarse a un nicho ecológico estaban en función del plan del gran creador.

Aunque el origen del « razonamiento desde el diseño » se remonta a Cicerón, se le atribuye a William Paley, un pastor protestante inglés, quien en un tratado publicado en 1802, equiparó la complejidad de la vida con la de un reloj encontrado en un prado, cuya simple existencia presupone, a su vez, la existencia de un relojero. Esta teoría se convirtió rápidamente en un elemento de la ortodoxia científica e incluso Darwin la compartió en los inicios de su trayectoria profesional.

Sin embargo, para el filósofo David Hume (siglo XVIII), el razonamiento desde el diseño conduce, en última instancia, a la pregunta siguiente: ¿quién diseñó al diseñador? La ausencia de una explicación obvia desde el punto de vista natural es una pobre razón para no seguir investigando. Los implicados en esta controversia, desde Paley hasta los denominados creacionistas «del diseño inteligente», argumentan en esencia: «No lo sé, de manera que todo debe de proceder de Dios». Como forma de razonamiento, no es un buen sustituto de la ciencia.

Características adquiridas Al tiempo que Paley apelaba al argumento del relojero, Jean-Baptiste Lamarck propuso que los organismos descendían los unos de los otros, y que las diferencias se debían a sutiles modificaciones en cada generación. La suya fue realmente la primera teoría de la evolución.

El motor evolutivo de Lamarck era la herencia de las características adquiridas: los cambios anatómicos debidos al efecto del medio ambiente podían ser transmitidos a la descendencia. El hijo de un herrero heredaría los fuertes músculos que su padre había desarrollado en la fragua. Las jirafas estiran su cuello para alcanzar las ramas más altas y, al mismo tiempo, alargan también el cuello de las generaciones subsiguientes.

El «perro guardián» de Darwin

A T. H. Huxley se le apodó «el perro guardián de Darwin» durante la reunión de 1860 de la British Association for the Advancement of Science, tras su defensa de la teoría de Darwin frente al razonamiento desde el diseño defendido por Samuel Wilberforce, el obispo de Oxford. A pesar de que no existe una transcripción literal de su conferencia, Wilberforce comenzó burlándose de su rival y preguntando si lo que quería decir en realidad era que descendía de un mono a través de su madre o de su padre. Parece ser que Huxley respondió: «Preferiría descender de un mono más que de un hombre cultivado que puso toda su cultura y elocuencia al servicio de los prejuicios y la falsedad».

Esta teoría todavía es objeto de burla, debido a su resurgimiento en 1930 por iniciativa del biólogo favorito de Stalin, Trofim Lysenko. Su insistencia en «entrenar» al trigo para resistir las olas de frío fue la causa de millones de fallecimientos por hambre en la Unión Soviética. En ocasiones, las ideas de Lamarck se describen incluso como herejías. Aunque equivocado en lo relativo a los detalles de la evolución, señaló, con acierto, que las características biológicas

eran hereditarias; sólo erró en lo relativo a los medios a través de los que se transmite la herencia.

Solamente una teoría

Los creacionistas suelen señalar que la de la evolución es «tan sólo una teoría», como si quisieran dar a su alternativa cierta paridad científica. Esta postura refleja su mala interpretación del concepto ciencia, un contexto en el que el término «teoría» no se emplea con la acepción habitual de intuición. Más aún, una teoría es una hipótesis confirmada por todos los datos disponibles. La teoría de la evolución cumple sobradamente esta definición al apoyarse en la evidencia procedente de la genética, la paleontología, la anatomía, la botánica, la geología, la embriología y otras muchas ramas científicas. Si la teoría de la evolución fuera incorrecta, habría que volver a evaluar casi todo lo que sabemos acerca de la biología. Es algo parecido a la teoría de la gravedad; no es una idea que podamos tomar o dejar, sino la mejor explicación posible de un conjunto de hechos.

El origen de las especies Los medios reales a través de los cuales se transmite la herencia fueron esclarecidos por Darwin. A principios de 1830 se enroló en el HMS *Beagle* como naturalista, en un viaje que le permitió efectuar observaciones detalladas de la flora y la fauna, especialmente en las islas Galápagos, situadas al oeste de la costa de Ecuador, en cada una de las cuales anidaban especies ligeramente diferentes de pinzones. Las similitudes y las diferencias entre estas especies hicieron que Darwin considerara que podrían estar relacionadas entre sí y que, con el paso del tiempo, se habían adaptado al entorno de cada isla.

La valoración de Darwin fue muy similar a la de Lamarck. Lo que diferenció su hipótesis fue el mecanismo de la adaptación. El economista Robert Malthus (1766-1834) había descrito previamente la manera con la que los grupos de población que aumentan de tamaño compiten por los recursos y, en sus estudios, Darwin aplicó este principio a la biología. Las variaciones aleatorias que ayudaban al organismo a competir por el alimento y la cópula facilitaban su supervivencia y se transmitían a su descendencia. Sin embargo, las variaciones con efectos negativos desaparecían con el paso del tiempo a medida que los individuos portadores sucumbían frente a los individuos mejor adaptados a su entorno.

La selección natural no tenía ningún objetivo ni propósito, y tampoco otorgaba ninguna consideración especial a la vida humana. En la frase famosa de Herbert Spencer, lo que importaba era «la supervivencia de los mejor adaptados».

Darwin propuso inicialmente sus ideas en 1842, pero no las publicó por temor al escarnio que se había hecho de tratados como *Vestiges of the Natural History of*

Creation (« Vestigios de la historia natural de la creación»), un folleto dado a conocer en 1844 en el que se argumentaba que las especies se pueden transformar en otras distintas. En 1858, Darwin recibió una carta de Alfred Russell Wallace, un joven naturalista que había desarrollado una serie de conceptos similares. Tras una presentación conjunta con Wallace en la Linnean Society londinense, Darwin se apresuró en publicar *El origen de las especies* en 1859.

Los naturalistas de despacho, incluyendo los antiguos tutores de Darwin, Adam Sedgwick y John Stevens Henslow, estaban escandalizados por la nueva teoría. Otro crítico de la teoría de Darwin fue Robert FitzRoy, que se consideró traicionado por un antiguo amigo que se había aprovechado de su amabilidad para exponer puntos de vista próximos al ateísmo.

La teoría de Darwin se ha ido actualizando desde 1859, incluso por parte de su autor: *El origen del hombre* describió cómo las preferencias relativas a la cópula pueden guiar la selección de la misma manera que el ambiente. Sin embargo, el principio fundamental de que todas las especies están relacionadas entre sí y que únicamente se diferencian unas de las otras debido a cambios aleatorios que sólo se transmiten si tienen utilidad para la supervivencia o la reproducción, se convirtió en el elemento básico de toda la biología y también en la « primera piedra » de la genética.

«La teoría de la evolución a través de una selección natural acumulativa es la única teoría conocida que, en principio, puede explicar la existencia de la complejidad organizada.»

Richard Dawkins

Cronología:

1802: William Paley (1743-1805) propone la «analogía del relojero» para introducir el razonamiento desde el diseño. Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) propone la teoría de la herencia de las características adquiridas.

1842: Charles Darwin (1809-1882) ofrece un bosquejo de la evolución a través de la selección natural en una carta remitida a Charles Lyell

1858: Presentación de la teoría de la selección natural en la Royal Society por parte de Darwin y de Alfred Russell Wallace (1823-1913)

1859: Charles Darwin publica *El origen de las especies*

La idea en síntesis: la selección natural da lugar a la aparición de especies nuevas

02 Las leyes de la herencia

William Castle: « Indudablemente, uno de los principales descubrimientos en biología, y quizá el de mayor importancia en el estudio de la herencia, fue el efectuado hace unos 40 años por Gregor Mendel, un monje austríaco, en el jardín de su claustro » .

A pesar de la brillantez de Charles Darwin, su teoría no explicaba cuáles eran las variaciones individuales que se suponía eran transmitidas de una generación a la siguiente. Darwin apoyaba la idea de la « pangénesis », un concepto que propone que las características de cada uno de los progenitores se fusionan en la descendencia; sin embargo, estaba tan equivocado en esta idea como Lamarck respecto a las características adquiridas. Sólo tenía que haber leído un artículo publicado por un investigador coetáneo, un monje de Moravia llamado Gregor Mendel.

En 1856, Mendel inició una serie de experimentos extraordinarios en el jardín del monasterio agustino de St. Thomas de Brunn, actualmente en Brno, República Checa. A lo largo de los siete años siguientes fue capaz de crear más de 29.000 especies de guisantes, lo que haría que llegara a ser conocido como el fundador de la genética moderna.

Los experimentos de Mendel Los especialistas en botánica saben que ciertas plantas « reproducen realmente sus características », es decir, que transmiten fielmente a la generación siguiente características como el tamaño o el color. Mendel aplicó esta característica a sus experimentos seleccionando siete características de transmisión real de los guisantes, es decir, su fenotipo; después, realizó el cruzamiento de las plantas que poseían estas características con el fin de crear especies híbridas. Por ejemplo, cruzó las especies de guisantes que siempre producían semillas redondeadas con especies que producían semillas arrugadas; las flores de color púrpura, con flores de color blanco, y las plantas con tallos largos, con plantas cuyos tallos eran cortos. En la generación siguiente, denominada F_1 , sólo aparecía uno de los rasgos y la progenie siempre tenían semillas redondeadas, flores de color púrpura o tallos largos. Las características de los progenitores no se mezclaban, como sugería la teoría de la pangénesis, sino que parecía que siempre predominaba una de ellas.

La base de datos Online Mendelian Inheritance in Man incluye más de 12.000 genes humanos que se consideran transmitidos según las leyes de Mendel, con alelos dominantes y recesivos. Hasta el momento ha sido posible la secuenciación de 387 genes variables y la demostración de la relación de cada uno de ellos con un fenotipo específico, incluyendo el de enfermedades como las de Tay-Sachs y el de Huntington, además de numerosos rasgos como el color de los ojos. Hay otros miles de fenotipos que siguen un patrón de herencia mendeliana, pero todavía no se han identificado o cartografiado las regiones del genoma responsables. Aproximadamente, el 1% de los recién nacidos sufre un trastorno mendeliano debido a la variación en un solo gen.

A continuación, utilizó cada especie híbrida para la autofertilización. En esta generación, F_2 , reaparecieron súbitamente todos los rasgos que parecían haber sido eliminados en la anterior. Ahora, aproximadamente el 75% de los guisantes presentaba semillas redondeadas, y el 25% restante, semillas arrugadas. En las siete muestras evaluadas por Mendel apareció de manera constante la proporción de 3:1.

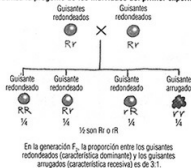
Mendel reconoció que lo que ocurría era que estos fenotipos estaban siendo transmitidos por «factores» emparejados (lo que en la actualidad denominaríamos genes), algunos de los cuales eran dominantes mientras que otros eran recesivos. Las plantas progenitoras transmitían de manera eficaz sus características debido a que eran portadores de dos genes dominantes respecto a las semillas redondeadas o de dos genes recesivos respecto a las semillas arrugadas; en el lenguaje de la genética, eran homocigotas. Cuando los progenitores se cruzaban entre sí, la progenie era heterocigota, en el sentido de que cada individuo heredaba un gen de cada tipo. Ganaba siempre el gen dominante y, en el caso de la primera generación, todas las semillas producidas por los individuos pertenecientes a ésta eran redondeadas.

En la generación F_2 había tres posibilidades. En promedio, la cuarta parte de

Primer experimento



Segundo experimento: se utiliza la progenie de los individuos del primer experimento



los individuos poseía dos genes que codificaban las semillas redondeadas y, por tanto, elaboraban semillas redondeadas. La mitad poseía un gen de cada tipo y producía semillas redondeadas debido a que el gen correspondiente a éstas era dominante. La cuarta parte restante heredaba dos genes correspondientes a las semillas arrugadas y, por tanto, sus componentes producían semillas arrugadas; estos genes recesivos solamente se manifestaban en el fenotipo en las situaciones en las que no había un gen dominante.

Leyes de Mendel Mendel utilizó estos resultados para elaborar dos leyes generales de la herencia. La primera de ellas, la ley de la segregación, sostiene que los genes pueden presentar formas alternativas denominadas alelos que influyen en el fenotipo, como puede ser la configuración de las semillas (o, por ejemplo, el color de los ojos en las personas). Cada rasgo fenotípico transmitido en la herencia está controlado por dos alelos, cada uno de ellos procedente de un progenitor. Si un individuo de la progenie hereda alelos diferentes, uno de ellos es dominante y es el que se expresa en el fenotipo, mientras que el otro es recesivo y se mantiene en fase silente.

Dominancia compleja

No todos los rasgos que dependen de genes únicos siguen a la perfección el patrón de herencia descubierto por Mendel. Algunos genes son dominantes de manera incompleta, lo que significa que, cuando un individuo es heterocigoto (posee una copia de cada uno de los alelos), el fenotipo resultante es intermedio. Los claveles portadores de dos alelos que codifican el color blanco son blancos, y los que tienen un alelo de cada color son rosados. Los genes también pueden ser codominantes, lo que significa que los individuos heterocigotos expresan ambos rasgos. Los grupos sanguíneos del ser humano se ajustan a este patrón: al tiempo que el alelo O es recesivo, los alelos A y B son codominantes. Así, los alelos A y B son dominantes respecto a O, pero una persona que hereda un alelo A y un alelo B presenta un grupo sanguíneo AB.

La segunda ley general fue la denominada «ley de la herencia independiente»: el patrón de herencia correspondiente a un rasgo no influye en el de otro. Por ejemplo, los genes que codifican la configuración de las semillas son distintos de los que codifican su color y no influyen en ellos. Cada rasgo mendeliano se transmite en una proporción de 3:1, según el patrón de dominancia de los genes implicados.

Ninguna de las leyes de Mendel es totalmente correcta. Algunos fenotipos están relacionados entre sí y es frecuente que se hereden de manera conjunta, tal como ocurre con los ojos azules y el pelo rubio en los islandeses; además, no todos los rasgos siguen los patrones simples de dominancia que observó Mendel en sus guisantes. La realidad es que los genes localizados en cromosomas diferentes se heredan por separado, en congruencia con la segunda ley de Mendel, y también que hay una gran cantidad de enfermedades que se ajustan a la primera ley. Estas enfermedades, denominadas trastornos mendelianos, son patologías que aparecen siempre en personas que poseen una copia del gen mutado dominante, como —por ejemplo— la enfermedad de Huntington; otro ejemplo es el de la fibrosis quística, que se debe a una mutación recesiva que solamente es peligrosa cuando el individuo hereda dos copias del gen mutado, una de ellas de cada progenitor.

Rechazo, ignorancia y redescubrimiento Mendel presentó en 1865 su trabajo sobre la herencia ante la Natural History Society de Brünn y lo publicó al año siguiente. Pero fue escasamente leído y pocas personas comprendieron el significado de sus hallazgos. El trabajo de Mendel aparecía reseñado

«Mendel aportó las piezas que faltaban a la estructura erigida por Darwin.»

Ronald Fisher

en un volumen en el que Darwin hizo anotaciones sobre los artículos inmediatamente anterior y posterior, pero dejó sin marcar el trabajo que —en última instancia— demostraba el fundamento de su propia teoría. En 1868 Mendel fue elegido abad e interrumpió sus investigaciones. Poco tiempo antes de su fallecimiento, en 1884, parece que declaró lo siguiente: « Mi trabajo científico me ha ofrecido una satisfacción enorme y estoy convencido de que será apreciado por todo el mundo antes de que transcurra mucho tiempo» .

Tenía razón. En el siglo XX, Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak desarrollaron de manera independiente teorías de la herencia similares a las de Mendel y reconocieron el trabajo pionero de este monje. Había nacido una nueva ciencia.

Cronología:

1856: Gregor Mendel (1822-1884) comienza sus experimentos de cruzamiento de guisantes

1865: Mendel presenta sus leyes de la herencia ante la Natural History Society de Brünn

1900: Redescubrimiento de las ideas de Mendel por parte de Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak

C. H. Waddington: « La teoría de Morgan relativa a los cromosomas supone un gran salto imaginativo, comparable a los descubrimientos de Galileo o Newton » .

Cuando T. H. Morgan (1866-1945) comenzó a experimentar con la mosca de la fruta en 1908, no aceptaba las teorías de Darwin ni de Mendel. A pesar de que estaba convencido de que existía alguna forma de evolución biológica, dudaba de que fuera debida a la selección natural y a la herencia mendeliana. No obstante, los resultados que obtuvo más adelante le convencieron de que ambas teorías eran realmente correctas, y ello le permitió descubrir la arquitectura celular que hace que los distintos rasgos puedan transmitirse de una generación a la siguiente.

Morgan no solamente demostró que los fenotipos se heredan de la forma que proponía Mendel, sino también que las unidades de la herencia residen en los cromosomas. Estas estructuras, localizadas en el interior del núcleo de las células y de las que el ser humano posee 23 pares, habían sido descubiertas en la década de 1840, pero su función era desconocida. En 1902, el biólogo Theodor Boveri y el genetista Walter Sutton propusieron de manera independiente la posibilidad de que los cromosomas fueran los portadores del material correspondiente a la herencia, lo que generó una gran controversia. Aunque Morgan estaba entre los escépticos, su mosca de la fruta demostró lo contrario. Morgan proporcionó la evidencia física que consolidó la revolución mendeliana.

El campo de estudio que se abrió a continuación tenía ahora un nombre. Mendel había denominado « factores » a los códigos correspondientes a los rasgos hereditarios, pero en 1889 (antes de que se iniciara el redescubrimiento del trabajo de Mendel) Hugo de Vries había utilizado el término « pangén » para describir « la partícula de representación más pequeña de una característica hereditaria » . En 1909, Wilhelm Johannsen propuso una expresión más elegante, la de gen, y también los términos de « genotipo » para describir la constitución genética de un organismo y de « fenotipo » para indicar las características físicas a que dan lugar los genes. William Bateson, biólogo inglés, puso en orden toda esa información e inició con ello una nueva ciencia: la genética.

Los hilos de la vida Tal como los conocemos en la actualidad, los cromosomas son una especie de hilos constituidos por cromatina (una combinación de ácido desoxirribonucleico [ADN] y de proteínas), que se localizan en el núcleo de la célula y que son los portadores de la mayor parte de la información genética de

la célula (una pequeña parte se localiza en otras zonas, como las mitocondrias y los cloroplastos). Los cromosomas se suelen representar en forma de bastoncillos con una zona estrecha y pequeña en su parte media, aunque realmente sólo adoptan esta configuración durante la división celular. La mayor parte del tiempo son estructuras en forma de cordones laxos y alargados, como collares de tela. Los genes serían pequeñas incrustaciones de color entretejidas en el diseño.

Trastornos cromosómicos

Las enfermedades hereditarias no siempre se deben a mutaciones en genes específicos; también pueden estar causadas por alteraciones cromosómicas o aneuploidías. Un ejemplo lo constituye el síndrome de Down, originado por la herencia de tres copias del cromosoma 21, en lugar de la herencia habitual de dos copias. Este cromosoma extra da lugar a dificultades en el aprendizaje, a un aspecto físico característico y a un incremento en el riesgo de problemas cardíacos y de demencia de inicio temprano.

Las aneuploidías de otros cromosomas son casi invariablemente mortales antes del nacimiento. A menudo provocan abortos e infertilidad; en la actualidad es posible evaluar los embriones obtenidos mediante métodos de fecundación *in vitro* (FIV) para detectar este tipo de problemas e incrementar así las posibilidades de completar un embarazo a término.

Personas y otros animales

El ser humano posee 23 pares de cromosomas, es decir, los 22 pares de autosomas y el par de cromosomas sexuales (X e Y). Sin embargo, hasta 1955 se aceptaba que el ser humano poseía 24 pares de cromosomas, de manera similar a nuestros parientes animales más cercanos, los chimpancés y otros simios de tamaño grande. Esta hipótesis fue refutada cuando Albert Levan y Joe-Hin Tjio utilizaron técnicas microscópicas nuevas para demostrar la existencia de sólo 23 pares de cromosomas. Un estudio detallado del cromosoma humano 2 demostró que estaba constituido por la fusión de dos cromosomas más pequeños que permanecen separados en el chimpancé. Esta fusión fue uno de los acontecimientos evolutivos que hicieron que nos convirtiéramos en seres humanos.

El número de cromosomas difiere en cada especie y, de manera casi invariable, se agrupan formando parejas: cada individuo hereda una copia de su madre y otra de su padre. Solamente las células reproductivas, denominadas gametos (en los animales, los óvulos y los espermatozoides) contienen un conjunto único de cromosomas. Los cromosomas habituales que aparecen en forma de parejas se denominan autosomas, y el ser humano posee 22 pares; la mayor parte de los animales también posee un par de cromosomas diferentes en los individuos de sexo masculino y en los de sexo femenino. En el ser humano, las personas que heredan dos cromosomas X son mujeres, mientras que las que heredan un cromosoma X y un cromosoma Y son hombres.

«Los hallazgos de Morgan respecto a los genes y a su localización en los cromosomas tuvieron una gran utilidad para transformar la biología en una ciencia experimental.»

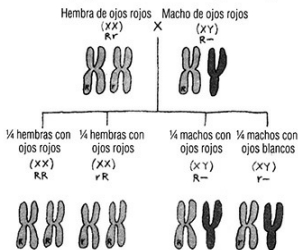
Eric Kandel

En la década de 1880 se introdujeron técnicas de tinción que permitían visualizar la cromatina y que facilitaron al embriólogo y citólogo Edouard van Beneden observar que los cromosomas maternos y paternos de cada célula se mantienen separados a lo largo de la división celular, un descubrimiento que permitió a Boveri y Sutton proponer su función en la herencia mendeliana. Si los genes se localizaban en el interior de cromosomas concretos que procedían de cada progenitor, esto podría explicar el hecho de que los rasgos recesivos se conservaran en una fase latente y que pudieran reaparecer en generaciones posteriores.

Primer experimento



Segundo experimento: se utiliza la progenie de las moscas del primer experimento



La mosca La propuesta de Boveri y Sutton demostró ser cierta a través de los trabajos de uno de sus mayores críticos, Morgan. El instrumento para ello fue la humilde mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster* (término latino que significa « vientre negro y amante del rocío »). Las hembras pueden poner diariamente 800 huevos y su rápido ciclo reproductivo (que puede dar lugar a una nueva generación cada 15 días) permitió que en el laboratorio de Morgan se llevara a cabo el cruzamiento de millones de insectos con el objetivo de evaluar los patrones de herencia.

Drosophila tiene habitualmente los ojos rojos, pero en 1910 Morgan observó entre sus insectos un único macho con los ojos blancos. Cuando cruzó este mutante con una hembra de ojos rojos, su progenie (la generación F₁) estuvo constituida en su totalidad por individuos de ojos rojos. Después, estas moscas fueron cruzadas entre sí para producir la generación F₂, en la que aparecieron los rasgos recesivos de Mendel. Entonces reapareció el fenotipo de los ojos blancos, pero sólo en cerca de la mitad de los machos y en ninguna de las hembras. Este resultado parecía indicar que el rasgo del color de los ojos estaba ligado al sexo.

En el ser humano el sexo está determinado por los cromosomas X e Y, de manera que las mujeres poseen dos cromosomas X y los hombres un cromosoma X y otro Y. Los óvulos contienen siempre un cromosoma X, mientras que los espermatozoides pueden ser portadores de un cromosoma X o de un cromosoma Y. Dado que el cromosoma X influye en el sexo de la mosca de la fruta de una manera similar, Morgan se dio cuenta de que sus resultados podían quedar explicados si el gen mutante que había dado lugar a la aparición del color blanco en los ojos era recesivo y se localizaba en el cromosoma X.

En la generación F₁, todas las moscas tenían los ojos rojos debido a que habían heredado un cromosoma X procedente de una hembra con ojos rojos y, por tanto, poseían un gen dominante que codificaba el color rojo. Las hembras eran todas portadoras del gen recesivo, que no se había expresado. Sin embargo, ninguno de los machos lo poseía.

En la generación F₁ todas las hembras tenían los ojos rojos debido a que habían recibido por parte de su progenitor macho de ojos rojos un cromosoma X que poseía el gen dominante; incluso aunque la hembra progenitora fuera portadora de un cromosoma X mutante y lo hubiera transmitido, en esta generación no hubo individuos con los ojos blancos debido a que el rasgo era recesivo. Sin embargo, entre los machos de la generación F₂, la mitad de los que habían recibido un cromosoma X mutante de su progenitor hembra tenían los ojos blancos: carecían de un segundo cromosoma X que anulara los efectos del gen recesivo.

Morgan había descubierto un fundamento clave. Muchas enfermedades del ser humano, como la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne, siguen este

patrón de herencia ligada al sexo: los genes mutados responsables se localizan en el cromosoma X y, por tanto, estas enfermedades afectan casi exclusivamente a personas de sexo masculino.

Ligamiento genético A medida que Morgan estudiaba con mayor detalle la mosca *Drosophila*, su equipo observó docenas de rasgos que parecían estar localizados en los cromosomas. Las mutaciones ligadas al sexo se podían detectar con mayor facilidad, pero al cabo de poco tiempo fue posible cartografiar también los genes en los autosomas. Los genes que se localizan en el mismo cromosoma tienden a heredarse de forma conjunta. Mediante el estudio de la frecuencia de coherencia de ciertos rasgos de la mosca, los «drosofilistas» de Morgan pudieron demostrar que ciertos genes se localizan en el mismo cromosoma, e incluso fueron capaces de calcular la distancia relativa que había entre ellos. Cuanto más próximos se disponían dos genes, mayores posibilidades había de que fueran heredados conjuntamente. Este concepto se denominó ligamiento genético y representa todavía un elemento clave para la detección de los genes que causan las distintas enfermedades genéticas.

Morgan se había equivocado respecto a Mendel, respecto a Boveri y Sutton, y también respecto a Darwin. Sin embargo, no era una persona testaruda en lo relativo a sus errores. En vez de ello, utilizó los datos experimentales para superar todos los obstáculos y desarrolló una idea fundamental. Su conversión científica es un ejemplo perfecto de una de las mayores virtudes de la ciencia: a diferencia de lo que ocurre en la política, cuando aparecen hechos que introducen cambios reales, los científicos cambian su manera de pensar.

Cronología:

Década de 1840: Descubrimiento de los cromosomas

1902: Theodor Boveri (1862-1915) y Walter Sutton (1877-1916) proponen que los cromosomas pueden ser los portadores del material genético

1910: T. H. Morgan (1866-1945) demuestra el fundamento cromosómico de la herencia

La idea en síntesis: los genes se localizan en el interior de los cromosomas

04 La genética de la evolución

Ernst Mayr: « En cada generación aparecen nuevos conjuntos de genes, y la evolución tiene lugar debido a que los individuos de mayor éxito procedente de estos conjuntos son los que dan lugar a la generación siguiente» .

Hoy en día se acepta que la genética mendeliana es el mecanismo a través del cual tiene lugar la evolución darwiniana. Sin embargo, en el momento de su redescubrimiento, la teoría de Mendel se consideró incompatible con la de Darwin. Los intentos por conciliar estas dos grandes teorías de la biología del siglo XIX se convirtieron en una cuestión dominante en la genética de la primera parte del siglo XX y permitieron esbozar los principios que, en su esencia, se siguen aceptando en la actualidad.

Muchos biólogos que habían defendido inicialmente las ideas de Mendel consideraron que su descripción de los genes como entidades diferenciadas parecía descartar la evolución gradual propuesta implícitamente en la teoría de la selección natural. La herencia mendeliana no parecía generar una cantidad suficiente de variaciones hereditarias fiables como para reducir los procesos selectivos y generar nuevas especies. En su lugar, los «mutacionistas» o «saltacionistas» proponían que la aparición de mutaciones importantes y súbitas hacía avanzar la evolución a saltos.

Una escuela rival, la de los biometristas, estaba de acuerdo con Darwin en el hecho de que existía una variación amplia y continua entre los individuos, pero consideraba errónea la teoría de Mendel. Estos investigadores señalaban que los rasgos hereditarios no podían explicar esta variedad en el caso de que la información genética estuviera contenida en unidades independientes que podían reaparecer intactas tras haber permanecido ocultas durante una generación. Aparentemente, entre los distintos organismos de una misma especie había demasiadas diferencias (aún mayores entre las diferentes especies) como para que los genes diferenciados pudieran explicarlas todas.

La Patrulla X

Se supone que los superhéroes de los cómics y las películas de *La Patrulla X* han adquirido poderes extraordinarios, tales como el control de Magneto sobre los campos magnéticos y el de Tormenta

sobre el clima, a través de mutaciones genéticas espontáneas. Resulta entretenido, pero descabellado desde el punto de vista científico, y no solamente debido a que estos poderes son inverosímiles. El planteamiento sigue la propuesta del « saltacionismo », es decir, el concepto de que la evolución avanza a grandes saltos cuando los individuos adquieren mutaciones masivas que les permiten desarrollar nuevas tareas. La genética de poblaciones barrió este concepto erróneo a principios del siglo XX: la evolución se produce a través de pequeñas mutaciones que pueden dar lugar a cambios rápidos cuando son seleccionadas por el ambiente.

Los descubrimientos de T. H. Morgan respecto a los cromosomas comenzaron a explicar cómo se podían conciliar las propuestas de Darwin y Mendel. Sus moscas demostraron que las mutaciones no generan especies nuevas por sí mismas, sino que incrementan la diversidad de una población dando lugar a un conjunto de individuos con genes diferentes sobre los cuales puede actuar la selección natural. Esta propuesta condujo a una nueva generación de genetistas a considerar que ambas teorías podían combinarse. Para ello, diseñaron nuevas herramientas, introdujeron las matemáticas en sus indagaciones y llevaron los métodos de investigación al campo de la genética.

Genética de poblaciones El elemento clave para comprender de qué manera la selección natural se podía conciliar con las propuestas de Mendel fue la consideración de un nivel superior al de los organismos individuales y los genes. Para ello, fueron necesarios dos avances importantes. En primer lugar, el genetista inglés Ronald Fisher propuso que la mayor parte de los rasgos fenotípicos no estaban controlados por un único gen, tal como ocurría claramente en el caso de los guisantes de Mendel, sino por una combinación de genes distintos. Este investigador utilizó métodos estadísticos de diseño reciente para demostrar que este tipo de herencia podía explicar la amplia variación entre individuos determinada por los especialistas en biometría sin invalidar por ello las leyes de Mendel.

Los especialistas en genética de poblaciones también se dieron cuenta de que la aparición de mutaciones que dan lugar a nuevas variantes genéticas o nuevos alelos solamente es el comienzo del proceso evolutivo. Lo más importante es cómo estos alelos se distribuyen en toda la población. Las grandes mutaciones tienen pocas posibilidades de propagarse: cuando no son letales en sí mismas tienden a ser tan significativas que hacen que los individuos portadores queden « fuera de juego » en su ambiente. Estas variantes tienen menos posibilidades de

supervivencia y reproducción. Sin embargo, las mutaciones pequeñas que resultan ventajosas se incorporan gradualmente al conjunto de genes y los individuos portadores tienen más descendientes.

La polilla moteada El ejemplo más conocido es el de la polilla moteada. Antes de la revolución industrial en Inglaterra, estos insectos presentaban un cuerpo uniformemente blanco y moteado, un esquema de color adaptativo que les permitía camuflarse en los líquenes que cubrían los troncos de los árboles. Sin embargo, a lo largo del siglo XIX la polución procedente de las fábricas de Manchester y de otros centros industriales hizo que los troncos de los árboles de los bosques cercanos adquirieran una coloración negra con el hollín, además de destruir los líquenes.

La polilla moteada presenta una variante de color negro debido a una mutación en el gen que produce el pigmento melanina. Esta variante era infrecuente a principios del siglo XIX y representaba alrededor del 0,01% de la población: éste constituyó un ejemplo notable de una mutación importante que redujo la adaptación al medio ambiente, dado que las polillas negras destacaban mucho y eran ingeridas rápidamente por los pájaros. Sin embargo, hacia 1848 el 2% de la población de polillas en la región de Manchester era de color negro, y en 1895 esta cifra se había incrementado hasta el 95%. La modificación del medio ambiente, en el que ahora predominaban los árboles cubiertos por hollín, había hecho que el alelo que codificaba el color oscuro en la polilla tuviera una ventaja adaptativa.

El genetista inglés J. B. S. Haldane calculó que la dominancia casi total del alelo que codificaba el color oscuro en la población de polillas requería que los insectos de color negro tuvieran una probabilidad de supervivencia y de reproducción 1,5 veces mayor debido, precisamente, a su color. Las matemáticas han demostrado desde entonces que este tipo de cambios genéticos mínimos pueden multiplicarse con una gran rapidez incluso si sus efectos son sólo ligeros.

Deriva genética La selección natural no es el único método a través del cual tiene lugar la evolución. Los genes también pueden presentar tendencias. Tal como señala la ley de segregación de Mendel, cada individuo posee dos copias de cada gen y transmite aleatoriamente una de ellas a su descendencia. En una población grande, cada alelo se transmite a las generaciones siguientes con la frecuencia inicial, siempre y cuando no haya presiones selectivas. No

Especiación

Uno de los triunfos de la síntesis evolutiva consistió en la definición de cómo se constituyen las nuevas especies. Hay cuatro mecanismos principales, y todos ellos se fundamentan en la separación parcial o completa de dos grupos de población, a menudo por la aparición de una barrera

obstante, la aleatoriedad de este proceso implica que pueden ocurrir sucesos extraños cuando las poblaciones son pequeñas. Las variaciones aleatorias en la herencia pueden hacer que una variante genética sea más frecuente que otra, sin que ello indique ninguna forma de selección natural.

Imaginemos que una especie de pájaros posee dos alelos que codifican la longitud del pico, uno de ellos correspondiente al pico largo y el otro al pico corto, y que todos los progenitores de una colonia poseen una copia de cada uno de estos alelos. En una población grande, cada alelo presenta una frecuencia de aproximadamente el 50% en la generación siguiente, debido al gran número de individuos. Sin embargo, imaginemos ahora que tenemos sólo dos parejas de cría, de nuevo con una copia de cada alelo. El resultado más probable sigue siendo una distribución 50-50, pero el bajo número de individuos no lo garantiza. Uno de los alelos podría ser predominante en la descendencia simplemente por azar. Los biólogos lo denominan « efecto fundador »: el conjunto de genes de cualquier colonia nueva está configurado por los genotipos aleatorios que portan los fundadores de la colonia.

Este concepto de deriva genética constituyó otra explicación de la variación intraespecie e interespecie a través de la herencia mendeliana, sin necesidad de recurrir a cambios mutacionales súbitos. Incluso en los casos en los que la selección natural no parecía estar actuando, la ciencia poseía un segundo método mediante el cual podía explicar la evolución a través de la genética. La evidencia de que las teorías de Mendel y de Darwin eran compatibles estaba empezando a adquirir solidez.

geográfica, como puede ser un río o una cadena montañosa, de manera que estas dos poblaciones ya no pueden cruzarse. Una vez que quedan aislados, la deriva genética nos dice que, con el paso del tiempo, los grupos presentarán cada vez más diferencias entre sí, aunque no existan presiones selectivas. Cuando estas poblaciones vuelven a establecer contacto, a menudo han experimentado tal divergencia que no pueden cruzarse, es decir, se han convertido en especies distintas.

Cronología:

1859: Darwin publica *El origen de las especies*

1865: Mendel identifica las leyes de la herencia

1910: Los experimentos de Morgan sobre los cromosomas sugieren que las dos teorías son compatibles

1924: J. B. S. Haldane (1892-1964) publica sus estudios sobre la polilla moteada

1930: Ronald Fisher (1890-1962) publica *The Genetical Theory of Natural Selection*

1942: Julian Huxley (1887-1975) publica *Evolution: The Modern Synthesis*

La idea en síntesis: la genética dirige la evolución

05 Mutación

Hermann Muller: « Es posible influir “artificialmente” en la mutación ... no es un dios inalcanzable que nos gasta bromas desde una ciudadela inexpugnable en el plasma germinal» .

La síntesis moderna ha demostrado que las grandes mutaciones no representan la fuerza transformadora de la evolución. Sin embargo, la evolución no podría tener lugar sin la existencia de alteraciones genéticas de algún tipo. La selección natural y la deriva genética podrían representar los procesos que hacen que los distintos alelos proliferen, aunque, en primer lugar, éstos deben ser algo diferentes de las demás variantes. Para que las distintas características se hereden de generación en generación de manera fiable, es necesaria una copia fidedigna, aunque no exacta, del código genético. Los pequeños errores en el proceso de copia (las mutaciones pequeñas) representan el material básico de la evolución, algo así como las chispas que encienden su fuego. Se dispersan como una especie de resplandor por efecto de la selección natural, se consumen lentamente en el contexto de la deriva genética, o bien no llegan a prender y desaparecen.

Los experimentos de T. H. Morgan con la mosca *Drosophila* se convirtieron finalmente en una especie de « mina de oro » debido a una mutación aleatoria: la mosca de ojos blancos. Su equipo de investigación había incrementado la probabilidad de descubrir un evento fortuito de este tipo mediante el cruzamiento de millones de individuos, pero las mutaciones espontáneas son tan infrecuentes que se requiere una enorme cantidad de especímenes para detectarlas. Si la investigación se fundamenta sólo en el azar y en el tiempo, resulta excepcionalmente laboriosa. En cualquier caso, la introducción de un método para acelerar la evolución mediante la inducción de mutaciones iba a transformar con rapidez la potencia de investigación acerca de *Drosophila*.

El gran avance vino de la mano de uno de los alumnos de Morgan, un judío de Nueva York llamado Hermann Muller. Este investigador, teórico brillante, había demostrado que sus ideas eran clave para explicar el trabajo acerca de los cromosomas que los investigadores de *Drosophila* habían llevado a cabo; sin embargo, no había participado en los experimentos y, por ello, su reconocimiento en las publicaciones del grupo era escaso. Molesto por ello, Muller discutió con su maestro y se trasladó a Texas para trabajar por su propia cuenta.

Rayos X Muller estaba fascinado por las mutaciones y también por los recientes

logros de Ernst Rutherford relativos a la desintegración del átomo. Al igual que los átomos, los genes se habían considerado, en términos generales, entidades irreductibles e inmutables. Muller pensó que, si era posible modificar la forma atómica, quizá también sería posible alterar artificialmente los genes. De ser así, ¿podría ser la radiación un posible agente de este cambio? En 1923 comenzó a exponer a la mosca de la fruta a los efectos del radio y de los rayos X con objeto de comprobar su hipótesis.

El primer experimento obtuvo escasos resultados. Al tiempo que parecía que los rayos X causaban mutaciones, era difícil demostrarlo debido a que este método originaba un desafortunado efecto adverso que consistía en la esterilización de los insectos, lo que hacía imposible determinar lo que podría ocurrir en su descendencia. Sin embargo, en noviembre de 1926 Muller consiguió aplicar las dosis correctas de radiación. Cuando expuso a los rayos X a moscas macho y después las cruzó con hembras vírgenes, obtuvo descendientes mutantes con una frecuencia sin precedentes. Al cabo de unas pocas semanas había generado más de 100 mutantes, es decir, la mitad de los mutantes espontáneos identificados en los 15 años previos.

Muller y Stalin

Muller fue un comunista convencido que se trasladó en 1935 a la Unión Soviética para trabajar en el desarrollo de un enfoque socialista de la eugenesia. Argumentó que la crianza selectiva se podía utilizar en la ingeniería social para producir una nueva generación más inclinada a vivir de acuerdo con las enseñanzas de Marx y Lenin. Sin embargo, Stalin no quedó demasiado impresionado: bajo la influencia de Trofim Lysenko, declaró que la genética fundamentada en Mendel y en Darwin era ciencia burguesa, y comenzó a perseguir a los científicos que la practicaban.

Un colaborador de Muller, Nikolai Vavilov, fue arrestado y falleció en un gulag (campo de concentración soviético). Muller pudo escapar antes de seguir su misma suerte.

Algunas de las mutaciones eran letales, pero otras muchas no lo eran y se transmitían fielmente a las generaciones sucesivas, tal como había predicho Mendel. Muller observó zonas de rotura en los cromosomas de las moscas y su interpretación correcta fue que se debían a la radiación, lo que daba lugar a la aparición de alteraciones aleatorias en su estructura genética.

Con frecuencia, las modificaciones que se producen son tan graves que

causan el fallecimiento inmediato del individuo o bien alteran de tal manera la adaptación que desaparecen rápidamente del conjunto de genes. Sin embargo, en ocasiones el resultado es una pequeña «mutación puntal» en un gen concreto, que da lugar a la aparición de una ligera variación fenotípica que se puede diseminar en una población mediante los mecanismos de selección natural o de deriva genética. La radiación puede inducir artificial y rápidamente este efecto en el laboratorio. En la naturaleza, esta misma secuencia tiene lugar a través de los errores aleatorios en el mecanismo de copia o por la exposición a agentes mutágenos ambientales, como la luz ultravioleta o ciertos productos químicos.

Manipulación genética La ciencia poseía ahora una herramienta para provocar mutaciones en masa en los organismos de laboratorio, lo que incrementó la velocidad y la eficacia con las que se podía abordar el estudio de la genética. Asimismo, este avance también permitió vislumbrar que, si era posible inducir las mutaciones, también lo era manipularlas. Esto significaba que se podía acelerar artificialmente la evolución mediante la exposición de los organismos a la radiación, con un cruzamiento selectivo subsiguiente de cualquier mutante que hubiera adquirido los rasgos deseados. Cuando Muller presentó sus hallazgos en una serie de conferencias a finales de la década de 1920, se convirtió en la máxima celebridad en el campo de la genética.

Muller propuso que la radiación se podía utilizar para conseguir nuevas variedades agrícolas; otros científicos demostraron al poco tiempo que la radiación podía crear mutaciones transmisibles en el maíz. Los productores de plantas siguen aplicando la mutagénesis mediante rayos X para la creación de nuevas variedades (a pesar de su origen poco natural, estas cosechas son perfectamente aceptables para los agricultores orgánicos al tiempo que —curiosamente— otras formas de ingeniería genética no lo son). Muller sugirió, con gran acierto, que eran posibles otras aplicaciones en la medicina y la industria, e incluso señaló que las mutaciones artificiales se podían utilizar para dirigir la evolución del ser humano en un sentido positivo.

El experimento de Luria-Delbrück

A pesar de que la importancia de las mutaciones respecto a la evolución quedó bien establecida en la década de 1940, todavía había una cuestión por resolver. ¿La selección natural preservaba simplemente las mutaciones aleatorias que eran ventajosas, o bien era posible que las presiones selectivas hicieran más probables las mutaciones? Salvador Luria y Max Delbrück resolvieron esta duda en 1943 por medio de sus experimentos sobre bacterias y sobre virus que colonizan bacterias (denominados fagos). Estos investigadores

demostraron que las mutaciones que hacían que las bacterias adquirieran resistencia a los fagos tenían lugar de manera aleatoria y con una frecuencia razonablemente constante, con independencia de la presión selectiva. Las mutaciones aparecen de manera independiente a la selección natural, no a consecuencia de ésta.

Los peligros de la radiación Otra consecuencia de los descubrimientos de Muller fue la de que la radiación no suele influir de manera benigna o neutra sobre los genes. La mayor parte de las mutaciones a que da lugar en el ADN (véase el capítulo 7) no son inocuas ni neutras, sino catastróficas: un elevado número de las moscas mutantes de Muller murieron y otras quedaron esterilizadas. En organismos con un ciclo vital mayor que el de *Drosophila*, incluyendo el ser humano, este tipo de lesión genética causa con frecuencia cáncer. Muller inició una campaña para concienciar a la sociedad acerca de los riesgos de la exposición a la radiación, por ejemplo, entre los médicos que utilizaban los rayos X en su ámbito de trabajo.

Los genetistas desempeñan un papel clave en la conciencia sobre los peligros de la radiación, especialmente en la era atómica que siguió al Manhattan Project de la segunda guerra mundial y a los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki. Figuras tan relevantes como Muller y el científico Linus Pauling utilizaron sus conocimientos acerca de la radiactividad en el ADN en una campaña contra la realización de pruebas nucleares atmosféricas. A Pauling se le concedió su segundo premio Nobel, en este caso el de la paz, por su papel en estas campañas. Los efectos beneficiosos de los experimentos que Muller realizó con rayos X no se limitaron a los avances en la genética y en la agricultura. También hicieron que la humanidad fuera consciente de una grave amenaza para la salud.

Cronología:

1910-1915: Morgan demuestra los fundamentos cromosómicos de la herencia

1927: Hermann Muller (1890-1967) demuestra que los rayos X pueden inducir mutaciones

1943: Max Delbrück (1906-1981) y Salvador Luria (1912-1991) demuestran que las mutaciones son independientes de la selección natural

La idea en síntesis: es posible inducir la aparición de mutantes

Graham Bell: « El sexo es el rey de los problemas en la biología evolutiva. Quizá ningún otro fenómeno natural haya despertado tanto interés y, con toda seguridad, ninguno ha generado tanta confusión» .

El sexo representa un enigma tanto evolutivo como genético. Muchos organismos son perfectamente capaces de procrear por sí mismos. La reproducción asexual es suficientemente buena para la mayor parte de las células del cuerpo humano; por ejemplo, las células somáticas que constituyen órganos como el hígado y los riñones se dividen como si fueran microorganismos asexuales. La única excepción la constituyen nuestras células germinales, que conforman los espermatozoides y los óvulos (gametos) y que, en última instancia, dan lugar a la aparición de nuevos seres humanos.

La reproducción asexual permite que muchos organismos dupliquen su genoma completo en su descendencia, generando o aceptando unos pocos errores aleatorios en el mecanismo de copia. Sin embargo, el sexo implica que únicamente la mitad de la población puede llevar la descendencia en su seno, lo que reduce la tasa de reproducción. Sólo la mitad de los genes de cada progenitor alcanza a sus hijos o hijas. Todas estas cuestiones son negativas en lo que se refiere a la selección natural y, sin embargo, el sexo no solamente permanece, sino que prospera: es el sistema reproductivo utilizado por la mayor parte de la vida visible.

La supervivencia del sexo, a pesar de todas sus desventajas aparentes, puede quedar explicada por lo que ocurre a nivel genético y por lo que significa respecto a la evolución. Las mutaciones aleatorias no son el único elemento que estimula la selección natural y la deriva genética. El sexo también puede causar variaciones al combinar los conjuntos de genes en cada ocasión. Este proceso, denominado cruzamiento o recombinación, arroja repetidamente el código de la vida hacia nuevas formas que pueden transmitirse a las generaciones futuras, y se potencia cualquiera que demuestre ser especialmente ventajosa, como ocurre con las mutaciones beneficiosas.

Meiosis y mitosis La mayoría de las células del cuerpo humano son diploides y poseen un conjunto completo de 46 cromosomas dispuestos en dos grupos de 23 pares. Cuando estas células somáticas se dividen en las fases de crecimiento corporal o en los procesos de curación de las heridas y las lesiones, copian su genoma completo mediante un proceso denominado mitosis. Se duplican todos

los pares de cromosomas y los dos conjuntos se separan a medida que las células se dividen físicamente, de manera que, al final, cada conjunto de cromosomas acaba perteneciendo a cada una de las células hijas. El resultado es la aparición de dos nuevas células diploides, cada una de las cuales posee 46 cromosomas idénticos a los de la célula progenitora.

Las células germinales, es decir, los óvulos y los espermatozoides, utilizan otro método para la división celular, la meiosis. Durante la meiosis, las células precursoras diploides que constituyen los gametos duplican su ADN y después lo reparten por igual en cuatro células hijas, cada una de las cuales posee 23 cromosomas. En los hombres, estas se convierten en espermatozoides, y en las mujeres las células hijas se convierten en un óvulo al tiempo que las otras tres se eliminan, debido a que representan «cuerpos polares».

Las células de este tipo se denominan haploides y poseen una copia de cada cromosoma, en vez del par de cada cromosoma que presentan las células diploides. Cuando los dos tipos de gametos se fusionan y generan un embrión, se restablece el conjunto de 46 cromosomas en el que cada uno de los progenitores aporta las copias de cada cromosoma.

Entrecruzamiento La fusión del material genético procedente de dos individuos permite la variación al crear combinaciones diferentes de cromosomas. Sin embargo, la composición real del cromosoma que alcanza cada espermatozoide y cada óvulo es única.

Cuando los cromosomas emparejados se alinean durante la meiosis, intercambian material genético. Las dos cadenas del ADN (una procedente de la madre y otra del padre) se entremezclan y después se fragmentan en los puntos en los que contactan. Más tarde, cada segmento se fusiona con el que tiene más cerca y, así, los genes se «entrecruzan» entre los cromosomas. El resultado es un gameto que posee un conjunto de cromosomas único y que representa una amalgama de los genes paternos y maternos.

Este proceso de entrecruzamiento significa que, al tiempo que cada gameto obtiene una copia de cada gen, la combinación de los alelos es única. El espermatozoide de un hombre va a poseer cromosomas que contienen fragmentos de material genético procedente de cada uno de sus progenitores. Así, los genes están en un proceso continuo de ensamblado que origina composiciones ligeramente diferentes, al tiempo que la recombinación puede incluso fusionarlos y crear nuevos genes.

Parentesco genético

La recombinación explica la cantidad de ADN que compartimos con nuestra familia, y también por qué somos genéticamente diferentes

de nuestros hermanos. La mitad de nuestro material genético procede de nuestra madre y la otra mitad de nuestro padre, debido a que fuimos concebidos a partir de gametos provenientes de nuestros dos progenitores. Sin embargo, aunque podríamos considerar que el 50% de nuestro ADN es igual que el de nuestros hermanos, estas cifras son sólo valores promedio. La aleatoriedad de la recombinación hace que, en teoría, sea posible que heredemos un conjunto de alelos completamente diferente del de nuestros hermanos, aunque desde el punto de vista estadístico esta posibilidad es improbable.

Recombinación



La recombinación también permite que los científicos cartografíen la localización de los genes en los cromosomas utilizando el concepto de ligamiento genético, que ya se introdujo en el capítulo 3. Tal como señaló T. H. Morgan, los genes que están próximos entre sí en el interior de los cromosomas tienden a ser heredados juntos, y la razón es el fenómeno de entrecruzamiento. Los cromosomas no intercambian los genes individualmente, sino como parte de bloques de tamaño mayor. Si un mismo bloque o «haplotipo» contiene dos genes, éstos están vinculados y, así, los individuos que poseen uno de ellos también tienden a poseer el otro.

«La aplicación del método “sexual” a la lectura de un libro implicaría que tendríamos que comprar dos ejemplares, arrancar todas las páginas de ambos y elaborar uno nuevo combinando la mitad de las páginas de cada uno de los libros,

decidiendo aleatoriamente de cuál de ellos tomar una página y cuál desechar.»

Mark Ridley

Una razón para explicar el sexo En las especies con reproducción sexual, la meiosis y la recombinación hacen que cada individuo posea un genotipo propio, y esta variación extra puede tener un fundamento adaptativo. En la reproducción asexual, las mutaciones se transmiten de manera invariable a la descendencia, incluso las que son perjudiciales. Esta característica da lugar a un efecto denominado «trinquete de Muller» (véase el recuadro) que hace que el genoma tienda a presentar un deterioro de su calidad a medida que transcurre el tiempo. Mediante el fenómeno de entrecruzamiento, el sexo hace que los descendientes sean diferentes de sus progenitores.

La variedad genética a que da lugar el sexo también significa que los microorganismos y los parásitos tienen más dificultades para extenderse en poblaciones completas de una sola vez. Esta diversidad aumenta la probabilidad de que algunos individuos manifiesten un cierto grado de resistencia genética, de manera que siempre hay sujetos que sobreviven a las nuevas epidemias y que pueden tener descendientes que también posean cierta inmunidad.

El trinquete de Muller

Cuando un organismo se reproduce asexualmente, todo su genoma queda copiado en su descendencia. Hermann Muller se dio cuenta de que este método se acompañaba de una desventaja importante: si se produce un error en el proceso de copia que da lugar a una mutación perjudicial, ésta se transmite siempre a todos los descendientes. Lo mismo ocurriría cada vez que aparecieran mutaciones nuevas, de manera que, con el paso del tiempo, el material genético global de dicho organismo se deterioraría. Muller comparó este proceso con un trinquete cuyos dientes permiten el movimiento en una sola dirección.

El sexo y la recombinación sortean el trinquete de Muller debido a que consiguen que no todas las mutaciones de un progenitor se transmitan a sus descendientes. Muchos organismos asexuales, como las bacterias, han desarrollado otros métodos para intercambiar genes con objeto de evitar los efectos negativos de su sistema de reproducción.

Cronología:

1910: Morgan demuestra los fundamentos cromosómicos de la herencia

1913: Morgan y Alfred Sturtevant (1891-1970) describen el entrecruzamiento y elaboran el primer mapa genético

1931: Harriet Creighton (1909-2004) y Barbara McClintock (1902-1992) demuestran el fundamento físico del entrecruzamiento

1932: Muller describe la utilidad del entrecruzamiento para contrarrestar el « trinquete de Muller »

La idea en síntesis: el sexo hace que los individuos sean genéticamente únicos

BIOLOGÍA MOLECULAR

Francis Crick « Una vez que admitimos la función clave y específica que desempeñan las proteínas, tiene poco sentido que los genes puedan estar dedicados a cualquier otra cosa. »

Aunque resulta angustioso para un paciente observar que su orina adquiere una coloración negra cuando queda expuesta al aire, la enfermedad que causa este problema —la alcaptonuria— fue muy poco estudiada durante siglos debido a que es prácticamente inocua. En la década de 1890 llamó la atención de Archibald Garrod, un médico inglés. Cuando, al poco tiempo, tuvo lugar el redescubrimiento de las ideas de Mendel, Garrod observó que esta enfermedad seguía un patrón mendeliano de herencia, y que los genes actúan a través de la producción de proteínas.

Aunque la alcaptonuria es una enfermedad rara (afecta aproximadamente a una de cada 200.000 personas), Garrod observó que su frecuencia era mucho mayor en el caso de los matrimonios entre primos hermanos y también que en las familias susceptibles la proporción entre los descendientes no afectados y afectados era exactamente de 3:1. Se dio cuenta de que esto era precisamente lo que habría que esperar si la alcaptonuria fuera debida a un gen recesivo y no a una infección, tal como se suponía en aquella época.

Los conocimientos de bioquímica que poseía Garrod le permitieron proponer una función para dicho gen. Lo que hacía que la orina de los pacientes con alcaptonuria adquiriera una coloración oscura era la presencia de una sustancia, el ácido homogentísico, que habitualmente es metabolizado por el organismo. Garrod sospechó, con acierto, que los pacientes con esta enfermedad carecían de una enzima (una proteína que cataliza las reacciones químicas) que desempeñaba una función clave en su eliminación. El resultado fue que el producto químico se eliminaba junto con la orina y, así, daba lugar a su coloración negra.

Un gen, una proteína A partir de estas observaciones, Garrod dedujo que la función de los genes era la producción de proteínas. Había otros muchos problemas médicos que también podrían estar causados por « errores innatos del metabolismo » similares. El descubrimiento de la función de los genes y de su relación con las proteínas permitió explicar cómo los genes y las mutaciones genéticas influían en la biología. Sin embargo, quizá debido a la relativa infrecuencia de las enfermedades que estudió, las teorías de Garrod —al igual

que las de Mendel— fueron casi desconocidas durante decenios.

Además, en aquel momento estas teorías carecían de una evidencia directa que, más tarde —en la década de 1940—, aportaron George Beadle y Edward Tatum. El trabajo de Morgan sobre la mosca de la fruta indicaba que el color de los ojos podía estar relacionado con una serie de reacciones químicas controladas por los genes, pero el organismo era demasiado complejo como para que fuera posible demostrar experimentalmente esta teoría. A diferencia de ello, Beadle y Tatum trabajaron con un hongo sencillo de la levadura denominado *Neurospora crassa* y lo radiaron para producir mutaciones.

Cuando cruzaron los mutantes con hongos normales, algunos de sus descendientes se multiplicaron libremente, mientras que otros sólo se podían dividir cuando se añadía un aminoácido específico, la arginina. A menos que el aminoácido esencial se proporcionara desde el exterior, el hongo no podía crecer.

Esta secuencia de acontecimientos sugirió que cada gen contiene las instrucciones para elaborar una enzima concreta que actúa después sobre las células. Aunque esta regla se ha modificado desde su propuesta inicial (en el sentido de que algunos genes pueden inducir la producción de más de una enzima o bien de componentes pequeños de proteínas), sigue siendo básicamente correcta. Los genes no actúan de forma directa sobre la química celular sino «por poderes», mediante las proteínas que elaboran cuando son normales o que no elaboran debido a una mutación.

Este descubrimiento tuvo profundas implicaciones en la medicina: al tiempo que es difícil alterar o modificar los genes defectuosos, algunas enfermedades genéticas pueden ser tratadas de manera directa mediante la sustitución de la proteína ausente.

¿Vida en Marte?

Si se descubriera vida primitiva en Marte o en cualquier otro planeta, lo primero que se preguntarían los científicos sería si está fundamentada en el ADN. Las instrucciones genéticas de cada organismo sobre la Tierra están escritas en su ADN (la única excepción la constituyen ciertos virus ARN que no se pueden reproducir si no se introducen en el interior de una célula con ADN). Esta demostración ofrece una evidencia abrumadora de que todos los organismos proceden, en última instancia, de un ancestro común.

Si la supuesta vida extraterrestre también utilizara el ADN, la misma conclusión seguiría siendo cierta. Quizá la vida en Marte pudo haber empezado a partir de microorganismos que llegaron desde meteoritos procedentes de la Tierra. O por el contrario, podría

ocurrir que nosotros fuéramos, en realidad, marcianos.

Aparece el ADN El descubrimiento de que los genes son los portadores del código necesario para la elaboración de las proteínas conllevó una modificación de los conceptos convencionales relativos a su construcción, dado que se consideraba que los genes *eran* las proteínas. Si éstas fueran realmente el producto de los genes, el fundamento químico de la herencia debería estar en algún otro sitio. En 1869, el científico suizo Friedrich Miescher lo localizó en una misteriosa sustancia purificada a partir de vendajes empapados en pus: el ácido desoxirribonucleico o ADN.

Aunque Miescher había sospechado que el ADN podía desempeñar una función en la herencia, ésta se mantuvo en el terreno de la especulación hasta que Oswald Avery, Maclyn McCarty y Colin MacLeod iniciaron en 1928 una importante serie de experimentos. El equipo de Avery estaba intrigado por una bacteria que causa neumonía y que posee dos formas, una de ellas letal y la otra inocua. Cuando los científicos inyectaron bacterias inocuas vivas y bacterias letales inactivadas en ratones, quedaron sorprendidos por el hecho de que los roedores caían enfermos y fallecían. Los microorganismos inocuos habían adquirido de alguna manera la virulencia de los microorganismos letales inactivados.

Para definir lo que denominaron el «factor de transformación», los científicos experimentaron con más de 100 litros de bacterias durante más de una década. Trataron estas colonias con una enzima tras otra para evaluar los distintos procedimientos químicos y seleccionar así diversos candidatos capaces de transmitir las instrucciones letales de unos microorganismos a otros. Al probar una enzima que fragmentaba el ADN, observaron que se interrumpía la transformación: el ADN era el mensajero. Alfred Hershey y Martha Chase obtuvieron más adelante, en 1952, evidencias adicionales al marcar el ADN mediante radiación para demostrar que es el material genético existente en un fago, un tipo de virus que ataca a las bacterias.

El ADN no es tan sólo el sustrato vital de las bacterias y los fagos: posee la información genética correspondiente a todos los organismos vivos que pueblan la Tierra. La única excepción la constituyen algunos virus que, en vez del ADN, utilizan una molécula química relacionada con éste, el ácido ribonucleico (ARN); dichos virus son incapaces de reproducirse por sí mismos y hay un cierto debate sobre si realmente se pueden considerar vivos.

El código ADN se transcribe usando sólo cuatro «letras» denominadas nucleótidos o bases (véase el recuadro). Este sencillo alfabeto es suficiente para explicar la existencia de organismos tan diferentes como el ser humano, el

arenque, la rana y el helecho. Permite explicar también tanto los genes que producen las proteínas como los cambios genéticos que activan e inactivan los genes y también su autorreplicación, de manera que es posible copiar todo el código cada vez que se divide una célula. Es realmente el *software* de la vida que contiene la información necesaria para la construcción y el funcionamiento de un organismo.

El alfabeto del ADN

Cada molécula de ADN está formada por fosfatos y azúcares, que conforman su arquitectura estructural, y por elementos químicos ricos en nitrógeno denominados nucleótidos o bases, que codifican la información genética. Las bases pueden ser de cuatro tipos: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En conjunto, proporcionan las letras en las que está redactado el código genético.

Las bases se pueden subdividir adicionalmente en dos clases: la adenina y la guanina son estructuras de mayor tamaño denominadas purinas, mientras que la citosina y la timina son pirimidinas de tamaño menor. Cada purina tiene una pirimidina complementaria a la cual se une (A a T y C a G). Las mutaciones tienden a sustituir una purina por una purina, o bien una pirimidina por una pirimidina; así, A es sustituida generalmente por G y C por T.

Cronología:

1869: Friedrich Miescher (1844-1895) descubre el ADN

1896: Archibald Garrod (1857-1936) inicia el estudio de las causas de la alcaptonuria

1941: George Beadle (1903-1989) y Edward Tatum (1909-1975) confirman que los genes elaboran las proteínas y proponen la hipótesis de un gen para cada proteína

1944: Oswald Avery (1877-1955), Maclyn McCarty (1911-2005) y Colin MacLeod (1909-1972) demuestran que el ADN es la estructura que lleva en sí misma la información genética

1952: Alfred Hershey (1908-1977) y Martha Chase (1927-2003) utilizan técnicas de marcado radiactivo para confirmar la función del ADN en el contexto de la genética

**La idea en síntesis: los genes elaboran las proteínas y están constituidos por
ADN**

James Watson: « En aquella época ... todo lo que me preocupaba era la estructura del ADN ... Me ayudó mucho el hecho de que en Cambridge no hubiera chicas » .

El descubrimiento, en 1953, de Francis Crick y James Watson de que el ADN se dispone en forma de una hélice doble constituyó uno de los logros científicos más importantes del siglo XX, equiparable a la teoría de la relatividad de Einstein y a la desintegración del átomo. Aunque los primeros especialistas en genética habían demostrado claramente que los genes son los responsables de la herencia, se disponía de muy poca información acerca de los procesos químicos implicados en ello. Crick y Watson cambiaron radicalmente esta situación al demostrar cómo actúan realmente los genes. Iniciaron una nueva era de la biología molecular en la que iba a ser posible evaluar, cartografiar y, en última instancia, modificar la actividad genética.

«Es bastante probable que gran parte o toda la información genética de cualquier organismo se localice en los ácidos nucleicos, generalmente en el ADN; no obstante, también hay algunos virus pequeños que utilizan el ARN como material genético.»

Francis Crick

La idea de la doble hélice también apuntó claramente al mecanismo a través del cual el código de la vida se copia a medida que las células se dividen, de forma que cada cadena de ADN proporciona una plantilla a partir de la cual es posible la duplicación de las instrucciones genéticas. Tal como señalaron Crick y Watson en el breve artículo que publicaron en *Nature* en abril de 1953: « No se nos escapa que el emparejamiento específico que proponemos sugiere de manera inmediata un posible mecanismo de copia del material genético » .

La búsqueda de la estructura En la década de 1950, varios equipos de investigación intentaban descifrar la estructura de la molécula de ADN. En Estados Unidos, Linus Pauling ya había demostrado que muchas proteínas se disponían con una configuración enrollada similar a la hélice de un muelle y propuso —equivocadamente— que el ADN estaba formado por una triple hélice. Mientras tanto, en el King's College de Londres, Rosalind Franklin y Maurice Wilkins estudiaban el ADN mediante difracción de rayos X, un método que analiza cómo las moléculas dispersan la radiación y que ofrece información acerca de su configuración.

En Cambridge, Crick y Watson iban a utilizar la misma herramienta con propósitos distintos; el objetivo de Crick era la estructura de las proteínas, y el de Watson, un virus de la planta del tabaco, pero finalmente determinaron que el ADN era más interesante. Aunque el director de su laboratorio, Laurence Bragg, les prohibió que investigaran al considerar que era inoportuno y descortés adentrarse en el mismo ámbito de investigación que se estaba llevando a cabo en el King's College, Crick y Watson siguieron trabajando en el problema, al principio de manera subrepticia y finalmente con la aprobación de Bragg, de modo que, en última instancia, pudieron resolverlo mediante la combinación de los resultados de otros investigadores con los suyos propios, y también con mucha suerte, ideas brillantes y muchas idas y venidas. El primer golpe de suerte vino de la mano de una visita que Erwin Chargaff realizó en 1952 al Reino Unido; sus experimentos en Estados Unidos habían demostrado que las cuatro bases del ADN aparecen siempre con las mismas proporciones, y que las células poseen cantidades iguales de los pares de bases adenina (A) y timina (T), por un lado, y de citosina (C) y guanina (G) por otro. Sus conferencias permitieron a Crick y Watson comprender que las bases del ADN aparecen en parejas en las que la letra A siempre está unida a la letra T, mientras que la letra C siempre está relacionada con la letra G. Así, se consiguió descifrar un elemento crucial de la doble hélice.

La oscura dama del ADN

El papel desempeñado por Rosalind Franklin en el descubrimiento de la doble hélice del ADN sigue siendo objeto de una acalorada controversia. La importancia de sus imágenes de rayos X queda fuera de toda duda, y observadores como Brenda Maddox (autora de su biografía) han argumentado que fue víctima de una actitud sexista que impidió que recibiera el reconocimiento que merecía.

Crick, Wilkins y, sobre todo, Watson no valoraron adecuadamente la contribución de Franklin en aquella época, aunque sí señalaron más adelante que el trabajo de esta investigadora había sido clave, a pesar de que nunca llegó a percibir su significación. Franklin fue excluida del premio Nobel de medicina que compartieron Crick, Wilkins y Watson en 1962 debido a una razón perfectamente inocente: Franklin había fallecido por cáncer ovárico en 1958 y los premios Nobel nunca se otorgan a título póstumo.

Linus Pauling

En la carrera para la identificación de la estructura del ADN, Linus Pauling, un brillante químico norteamericano que ya había efectuado descubrimientos clave acerca de la estructura de las proteínas y de los enlaces químicos, se adelantó a Watson y Crick. Pauling fue el primero en sugerir que la molécula del ADN tenía una estructura helicoidal y, a pesar de estar equivocado en varios detalles, podía haber superado fácilmente al equipo de Cambridge si no hubiera sido por su activismo político.

En 1952 fue acusado de simpatizar con las ideas comunistas y se le retiró el pasaporte. Después, fue obligado a renunciar a un viaje al Reino Unido, lo cual le impidió ver las imágenes obtenidas por Franklin y que ayudaron a Watson y Crick a resolver el problema.

Un segundo momento de vital importancia vino de la mano de la investigación de Franklin. En 1952 esta investigadora había obtenido una imagen de rayos X de la molécula de ADN, denominada Foto 51, que Wilkins había mostrado a Watson sin el conocimiento de Franklin. Por otra parte, Crick había conocido los resultados de la investigadora por medio de Max Perutz, su director de tesis. Watson y Crick se dieron cuenta de que sus rivales no habían llegado a percibir la significación de Chargaff sobre las proporciones, permitía proponer una posible estructura para el ADN.

Al tiempo que la imagen de rayos X era clave, Crick y Watson desentrañaron su significación utilizando para ello medios tecnológicos sencillos, jugando con modelos de hojalata y cartón de los componentes del ADN para probar posibles estructuras mediante el método de ensayo y error. La Foto 51 fue realmente la pieza que solucionó el rompecabezas al indicar una posible estructura en la que podían encajar todas las piezas. Además, esta estructura —la doble hélice— funcionaba perfectamente.

Mecanismo de la doble hélice La molécula de ADN está formada por dos cadenas de bases unidas entre sí. Cada base está unida, a su vez, a su pareja natural (A con T y C con G) mediante un enlace de hidrógeno, al tiempo que, en el otro extremo, se halla un esqueleto de moléculas y azúcares y fosfato. El sistema de emparejamiento implica que las dos cadenas de ADN se pueden enrollar una sobre otra formando una doble hélice, como una escalera de caracol. Cada cadena es una imagen especular de la otra, de forma que en la posición en la que en una cadena hay una A, la cadena complementaria siempre presenta una T, y viceversa. Si la primera cadena muestra una secuencia

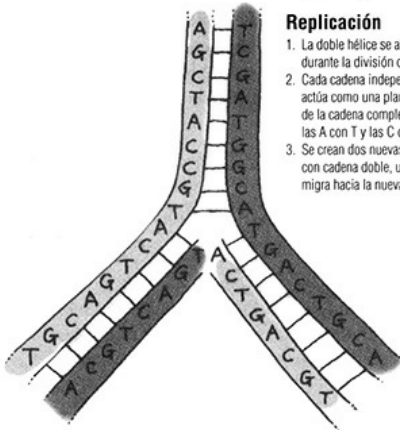
ACGTTACCGTC, la otra presenta una secuencia TGCAATGGCAG.

Doble hélice



Replicación

1. La doble hélice se abre como una cremallera durante la división celular
2. Cada cadena independiente de ADN actúa como una plantilla para la creación de la cadena complementaria, uniendo las A con T y las C con G, etc.
3. Se crean dos nuevas moléculas de ADN con cadena doble, una de las cuales migra hacia la nueva célula



Esta estructura revela claramente su función. La secuencia de bases del ADN codifica doblemente la información genética, lo que facilita la copia. Cuando una célula se divide, una enzima da lugar a la fragmentación de los enlaces de hidrógeno que conectan los pares de bases y, de esta manera, la doble hélice se abre por la mitad en sus dos cadenas constituyentes, como ocurre al abrir una cremallera. Ahora, cada cadena puede servir como plantilla para la replicación. Una segunda enzima, denominada polimerasa del ADN, añade nuevas bases a las letras de cada cadena emparejando las A con las T y las C con G. El resultado es la aparición de dos nuevas dobles cadenas de ADN que representan el *software* genético para las dos células hijas.

La idea de doble hélice, además de explicar cómo se copia el código de la vida, fue el elemento precursor de una nueva era de la genética en la que ya era posible usar el ADN para el diagnóstico de enfermedades, el desarrollo de medicamentos, la identificación de delincuentes e incluso la modificación de la propia vida. La estructura resultaba realmente sencilla, pero no así sus consecuencias.

Cronología:

1950: Erwin Chargaff (1905-2002) descubre que las proporciones entre las bases de adenina y timina, y entre las de citosina y guanina, son siempre las mismas, lo que sugiere que las bases están emparejadas

1951: Linus Pauling (1901-1994) propone una estructura en triple hélice para el ADN

1952: Rosalind Franklin (1920-1958) obtiene una imagen cristalográfica del ADN mediante rayos X que sugiere que su estructura es una hélice doble

1953: Francis Crick (1916-2004) y James Watson (nacido en 1928) identificaron la doble hélice

La idea en síntesis: la estructura del ADN sugiere su función

Francis Crick: « Es muy probable que muchos de los 64 tripletes, posiblemente la mayor parte, puedan codificar un aminoácido u otro, y que —en general— varios tripletes distintos puedan codificar un mismo aminoácido» .

La doble hélice permitía explicar cómo se copian los genes y, así, la manera con la que la información genética se transmite fiablemente de una célula a otra y de una generación a la siguiente. También sugería que las mutaciones en las letras que constituyen el ADN podían ser hereditarias, siguiendo así la idea de Darwin acerca de las modificaciones en la descendencia. Sin embargo, lo que esta estructura no pudo determinar fue la forma con la que los genes llevan a cabo otras tareas vitales distintas del proceso de copia: la síntesis de las proteínas que representan el fundamento de la biología.

El código de la vida estaba claramente escrito en un alfabeto de cuatro letras —A, C, G y T— en el ADN, constituyendo así las instrucciones para la producción de los 20 aminoácidos de los que están formadas las proteínas. Sin embargo, hasta su descifre, el código carecía de sentido.

La clave provino de algunas propuestas teóricas de Francis Crick seguidas de los experimentos que llevaron a cabo el bioquímico norteamericano Marshall Nirenberg y el biólogo francés Jacques Monod, quienes obtuvieron diversos resultados concordantes. Poco más de 10 años después de su descubrimiento, escrito en la doble hélice, fue posible descifrar el código genético y establecer así un principio organizativo básico para la biología molecular.

La molécula adaptadora: el ARN mensajero Identificada la doble hélice del ADN, la siguiente genialidad de Francis Crick fue que el ADN se podía traducir en aminoácidos por medio de una «molécula adaptadora», es decir, un intérprete que transmitía las órdenes desde los genes hasta los órganos celulares que elaboran las proteínas.

En 1960 el equipo de Monod utilizaba bacterias y virus bacteriófagos que parasitan bacterias para demostrar que, en efecto, el ADN produce una molécula adaptadora constituida por un compuesto químico estrechamente relacionado con el ADN y denominado ácido ribonucleico (ARN).

El ARN es similar al ADN, pero presenta algunas diferencias estructurales. La más importante es la de que en vez de la base timina utiliza un nucleótido similar denominado uracilo (U). También es más inestable, presenta un ciclo vital

más breve en la célula y forma muchos tipos diferentes de moléculas que desempeñan funciones especializadas. La molécula adaptadora de Crick es una forma denominada ARN mensajero (ARNm), una molécula de una sola cadena en la que se «transcriben» los genes. Este ARNm se utiliza para la elaboración de las proteínas mediante un proceso denominado traducción.

El dogma central

Otra de las contribuciones importantes de Francis Crick fue lo que él mismo denominó el «dogma central» de la biología, que indica que la información genética se desplaza generalmente a través de un sistema unidireccional. El ADN se puede copiar a sí mismo en ADN o bien se puede transcribir en ARNm, mientras que el ARNm puede dar lugar a la producción de una proteína; sin embargo, no es posible revertir el proceso.

Hay tres excepciones a esta norma. Algunos virus pueden replicarse a sí mismos mediante la copia directa del ARN en ARN, o bien pueden llevar a cabo una «transcripción inversa» desde el ARN hacia el ADN. También es posible la traducción directa del ADN en una proteína, aunque únicamente en el laboratorio. De todas formas, la información contenida en las proteínas nunca se puede convertir en ARN, ADN u otras proteínas: es imposible debido a la redundancia del código genético.

Al igual que en la replicación, la doble hélice se abre como una cremallera; después, una de las cadenas es leída para producir una cadena de ARNm que representa una imagen especular de la primera. En esta transcripción, las C de los genes se convierten en G en el ARNm; las T en A; las G en C, y las A en U; es decir, en la molécula de ARN, el uracilo sustituye a la timina del ADN. Estas señales genéticas migran después desde el núcleo de la célula hasta las estructuras celulares que elaboran las proteínas, denominadas ribosomas, en las que los aminoácidos se ensamblan en cadenas siguiendo un orden que viene especificado por el código genético. Otro tipo de ARN, el ARN de transferencia, recoge los aminoácidos y los alinea en la cadena proteica en fase de crecimiento. La inestabilidad del ARNm hace, como en *Misión imposible*, que los mensajes se autodestruyan cuando ya han realizado su función.

La secuencia de ADN

A T G C C T A G C

produce

| | | | | | | |

una secuencia de ARNm

U A C G G A U C G

que codifica

| ↓ | ↓ | ↓ |
| | | | | | |

la secuencia de un aminoácido

tirosina

glicina

serina

Tripletes Sin embargo, ¿cómo determinan los ribosomas el orden en el que se deben disponer los aminoácidos? Además, ¿cómo saben cuáles son los puntos de inicio y finalización de las cadenas proteicas? Las respuestas están en la secuencia de bases de los genes, a través de las cuales el ADN y el ARNm especifican los aminoácidos concretos. El código, propuesto inicialmente por Crick, es extremadamente sencillo y se fundamenta en combinaciones de tres letras del ADN denominadas « tripletes » .

El significado de estos tripletes empezó a ser conocido gracias al trabajo de Nirenberg, un investigador que en 1961 mezcló ribosomas de la bacteria *E. coli* con aminoácidos y con bases de ARN. Al añadir uracilo puro, el resultado fue la aparición de largas cadenas similares a proteínas constituidas por el aminoácido fenilalanina. En ese momento se descifró el primer triplete, en el sentido de que el ARNm que lleva el mensaje « UUU » significa « coloca una molécula de fenilalanina en la cadena de la proteína » . Al cabo de 5 años ya se había establecido el significado de las 64 combinaciones de las cuatro bases. El código había sido descifrado.

Exones e intrones

No todo el ADN de un gen se utiliza realmente para la producción de proteínas. Las partes fundamentales para esta función se denominan exones. Los exones están entremezclados con fragmentos de ADN sin capacidad de codificación denominados intrones, que carecen de relación con la información del gen que permite elaborar la proteína.

Cuando todo el ADN se copia en ARNm, los intrones son modificados por enzimas especiales y los exones se empalman de manera conjunta para establecer el orden correspondiente a una proteína. Una buena analogía sería ver una película en la televisión: las escenas que nos interesan son los exones, pero éstos están fragmentados por los anuncios, los intrones, que no forman parte de la película. Si queremos ver toda la película seguida, podemos pasar con rapidez los anuncios para verlos de una sola vez, tal como hace el ribosoma en su lectura de las cadenas empalmadas correspondientes a los exones.

Hay 64 posibles tripletes o «codones», a pesar de que solamente existen 20 aminoácidos, lo cual quiere decir que algunos aminoácidos son especificados por más de un codón. Por ejemplo, la fenilalanina no solamente está codificada por el codón UUU, sino también por el codón UUC. Cada uno de los aminoácidos leucina, serina y arginina puede ser codificado por seis codones. Sólo dos de los 20 aminoácidos están codificados por un codón único: el triptófano (UGG) y la metionina (AUG). El codón AUG también se denomina «codón de inicio», debido a que indica a los ribosomas que comiencen a añadir aminoácidos; esto significa que, en la mayoría de las proteínas, el aminoácido inicial es la metionina. También existen «codones de interrupción» (UUA, UAG o UGA) cuyo mensaje al ribosoma es el siguiente: «la proteína ya está completa».

Este sistema no es tan sencillo como parece. El propio Crick propuso, en primer lugar, un código más elegante con 20 posibles tripletes o codones, uno por cada aminoácido. Sin embargo, lo que a la versión natural le falta de elegancia, lo tiene de sustancia, puesto que la redundancia ofrece ventajas considerables. El hecho de que los aminoácidos más importantes puedan ser generados por codones múltiples crea una resistencia ante las mutaciones. Por ejemplo, la glicina puede estar codificada por los codones GGA, GGC, GGG y GGU; si la última base presenta una mutación, el producto sigue siendo el mismo.

Mediante este método disminuyen las posibilidades de que se produzcan errores catastróficos en el mecanismo de copia que podrían comprometer a todo un organismo.

Aproximadamente la cuarta parte de todas las posibles mutaciones son «sinónimas» en este sentido, y el efecto de la selección natural implica que una proporción todavía mayor de las que sobreviven (alrededor del 75%) no tienen ningún efecto sobre la función de una proteína. El código genético constituye una especie de lenguaje «infantil» que permite un número de variaciones que no resultan excesivas ni

«Parece fuera de toda duda que una cadena única de ARN puede actuar como ARN mensajero.»

Francis Crick

escasas, sino las justas para la evolución.

Cronología:

1958: Crick propone un sistema de codificación mediante tripletes para el ADN, la existencia de una molécula adaptadora de ARN y el « dogma central»

1960: Jacques Monod (1910-1966) demuestra que el ARN mensajero es la molécula adaptadora

1961: Marshall Nirenberg (1927-2010) descubre el primer código de un triplete para un aminoácido

1966: Identificación del conjunto completo de los 64 tripletes.

La idea en síntesis: el código está escrito en tripletes

Jeremy Rifkin: « Lo que tiene que comprender la sociedad es que estas nuevas tecnologías, especialmente la tecnología del ADN recombinante, permiten que los científicos borren por completo los límites impuestos por la biología» .

En sus investigaciones mediante la aplicación de radiación a la mosca de la fruta, Hermann Muller se había dado cuenta de que la inducción deliberada de mutaciones podía permitir a la humanidad dirigir la evolución de manera positiva. La doble hélice y el descifrado del código genético indicaban que este objetivo se podría alcanzar con precisión: más que esperar a que los rayos X dieran lugar a una mutación aleatoria que tuviera una función útil, quizá sería posible modificar los cromosomas y los genes para que desempeñaran funciones específicas. La ingeniería genética empezó así a ser un asunto prioritario.

Sin embargo, una cosa es imaginar la ingeniería genética y otra muy diferente ponerla en práctica. Lo que hizo que la ingeniería genética dejara de ser ciencia ficción y se convirtiera en una realidad fue el descubrimiento, en la década de 1970, de una serie de enzimas que se podían utilizar para escribir y copiar genes, cortarlos y empalmarlos en un genoma. Ahora, los científicos podían jugar a ser Dios creando nuevas combinaciones de ADN que no habían existido nunca antes en la naturaleza.

Las tijeras moleculares Las primeras herramientas descubiertas fueron una clase de proteínas denominadas «encimas de restricción» que, en ocasiones, también se llaman coloquialmente «tijeras moleculares». Las bacterias utilizan estas enzimas para evitar que los virus bacteriófagos las infecten, mediante el reconocimiento de secuencias específicas del ADN de los invasores y de su eliminación posterior.

Este proceso, descrito en la década de 1950 por el microbiólogo suizo Werner Arber, tiene implicaciones obvias en genética. Si estas enzimas actúan sobre segmentos específicos del ADN, se pueden utilizar para fragmentarlo en puntos específicos. El microbiólogo norteamericano Hamilton Smith identificó en 1972 una enzima de restricción producida por la bacteria *Haemophilus influenzae* que desempeñaba esta función al atacar a los fagos siempre en el mismo segmento de seis pares de bases.

En la actualidad se han descrito más de 3.000 enzimas de restricción, cada una especializada en una secuencia concreta de ADN. Estas enzimas son

fundamentales para la ingeniería genética y permiten a los científicos empalmar genes y partes de genes. Si sabemos que un gen comienza con una secuencia de ADN y finaliza con otra, se pueden utilizar enzimas de restricción específicas para cortarlas.

ADN recombinante Una vez que las enzimas de restricción se han utilizado para segmentar el ADN, es posible usar enzimas denominadas ligasas para unir de nuevo los fragmentos.

En la década de 1970, el bioquímico norteamericano Paul Berg creó el ADN recombinante mediante la unión de diversas partes de un virus del mono denominado SV40 y diversas partes de un bacteriófago. Su plan original era el de introducir este virus genéticamente modificado en la bacteria *E. coli* para conseguir su replicación, pero tuvo que interrumpir sus investigaciones. El virus SV40 es inocho para el ser humano, pero, ¿qué ocurriría si se modificara mediante ingeniería genética? Se sabía que el virus SV40 inducía la aparición de tumores en el ratón y también que *E. coli* es un habitante natural del intestino humano. Si las bacterias portadoras del virus recombinante llegaban al exterior podrían infectar a personas y facilitar la producción de proteínas carcinógenas por parte del virus SV40.

Transcriptasa inversa

Otra enzima que ha demostrado ser importante en la investigación genética es la transcriptasa inversa, descubierta por David Baltimore y Howard Temin en 1970. Retrovirus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) utilizan esta enzima para la transcripción de su código de ARN en ADN y, después, introducirlo en las células para poder replicarse. Muchos de los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección por el VIH y otros virus actúan mediante la inhibición de la transcriptasa inversa.

Esta enzima también permite convertir, en el laboratorio, el ARNm en ADN, una herramienta que puede resultar de gran utilidad para el descubrimiento de genes, facilitando que los científicos descifren los mensajes escritos por el ARNm y utilicen esta información para determinar las secuencias de ADN de las que proceden.

Ello obligó a Berg a suspender sus experimentos y solicitar una moratoria en la replicación del ADN recombinante hasta que se hubieran evaluado adecuadamente los riesgos. Más adelante, en 1976, retomó sus investigaciones

después de que en la conferencia Asilomar se establecieran protocolos estrictos de seguridad relativos a la investigación futura (véase el recuadro).

Los primeros organismos genéticamente modificados Menos escrupulosos en sus puntos de vista fueron Herbert Boyer, de la Universidad de California y San Francisco, y Stanley Cohen, de la Universidad de Stanford. Cuando empezaron a investigar juntos, Boyer estaba estudiando las enzimas de restricción al tiempo que Cohen investigaba los plásmidos, segmentos circulares de ADN localizados en las bacterias y que en ocasiones se intercambian como mecanismos de defensa frente a los antibióticos o los fagos. Boyer y Cohen utilizaron las nuevas herramientas de la ingeniería genética para crear un gen que confería resistencia a un plásmido frente a los antibióticos, y después lo introdujeron en la bacteria *E. coli* que, de este modo, se hizo resistente a los antibióticos. Boyer y Cohen fueron los primeros investigadores en crear auténticos organismos genéticamente modificados (GMO, *genetically modified organisms*).

La conferencia Asilomar

En febrero de 1975, Paul Berg convocó a 140 científicos, médicos y legisladores en el centro de conferencias Asilomar State Beach, en California, para debatir las implicaciones éticas de la ingeniería genética. En esta conferencia se establecieron diversos principios de bioseguridad con el objetivo de prevenir una fuga accidental de organismos recombinantes que afectaran al ser humano o a los animales. La recomendación clave señalaba que, en el estudio de virus humanos o animales, las bacterias utilizadas no debían poder sobrevivir fuera del laboratorio. De esta manera, se reducían en gran medida las posibilidades de liberación involuntaria de un «supermicroorganismo» al medio ambiente.

La primera aplicación del ADN recombinante se llevó a cabo en el laboratorio para la «clonación» de genes de interés mediante su fragmentación y empalme posterior en plásmidos. Tras su introducción en las bacterias, estos plásmidos se podían replicar y daban lugar a múltiples copias de genes que los científicos podían estudiar. Se utilizó una variación de este procedimiento para la clonación de los segmentos del código genético humano y a cartografiado en el

«La preocupación por el hecho de que el paso del ADN entre las especies pudiera romper las barreras convencionales y dar lugar a la aparición de efectos profundos sobre los procesos evolutivos naturales ha desaparecido

contexto del Proyecto Genoma Humano (Human Genome Project) (véase el capítulo 12).

«El potencial médico era todavía más emocionante y lucrativo. Boyer comprendió que, si era posible modificar los genes humanos mediante técnicas de ingeniería e introducirlos en plásmidos, también sería posible conseguir que las bacterias elaboraran proteínas humanas para usos terapéuticos. En 1976 creó, con el apoyo económico de Robert Swanson (un inversor en capital de riesgo), una compañía que denominó Genentech y cuyo objetivo era el de comercializar la tecnología.

substancialmente a medida que la ciencia ha revelado que estos intercambios ocurren en la naturaleza.»

Paul Berg

Su primer éxito fue la creación de una versión recombinante de la insulina (la hormona clave en el metabolismo de la glucosa y de la cual carecen los pacientes de diabetes tipo 1) del cerdo. Boyer creó este producto mediante la introducción del gen de la insulina humana en la bacteria *E. coli*, a través de un plásmido. La bacteria portadora del plásmido elaboraba grandes cantidades de insulina adecuada para su uso médico.

En la actualidad se está aplicando una estrategia similar para la creación de un buen número de medicamentos y de otros productos comerciales que tienen ventajas significativas frente a otras alternativas. Por ejemplo, la hormona del crecimiento humano para el tratamiento del enanismo se extraía previamente de las hipófisis de cadáveres humanos, y su contaminación hizo que muchos receptores padecieran la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el equivalente humano de la «enfermedad de las vacas locas». La versión recombinante no entrañaba estos riesgos. Muller tenía razón: era posible moldear los genes según nuestro propósito.

Cronología:

1927: Hermann Muller (1890-1967) señala que es posible manipular el código genético para inducir la aparición de mutaciones

Década de 1960: Werner Arber (nacido en 1929) descubre las enzimas de restricción

1970: Hamilton Smith (nacido en 1931) descubre la primera enzima de restricción con especificidad de punto de fragmentación

1973: Herbert Boyer (nacido en 1936) y Stanley Cohen (nacido en 1922) fundan Genentech, la primera compañía de biotecnología dedicada a la explotación comercial de la ingeniería genética

1975: En la conferencia Asilomar se establecen protocolos de seguridad para la investigación sobre ADN recombinante

EL GENOMA

11 Lectura del genoma

Fred Sanger: « Esta cuestión [la secuenciación] ha estado en el centro de toda mi investigación desde 1943, tanto debido a su fascinación intrínseca como a mi convicción de que el conocimiento de las secuencias podría contribuir en gran medida al entendimiento de la vida » .

Durante los primeros años de la década de 1970, la ciencia desentrañó la estructura en doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), los tripletes que codifica para producir proteínas y muchas de las secuencias de aminoácidos que dan lugar a las proteínas. Hamilton Smith, Paul Berg y Herbert Boyer también habían dado los primeros pasos en el campo de la ingeniería genética, demostrando cómo pueden transferirse de un organismo a otro pequeños segmentos de ADN.

Sin embargo, los avances en la genética y sus beneficios para la medicina estaban dificultados por una barrera técnica considerable. Era extremadamente difícil entender qué segmentos de ADN actuaban como genes bien definidos y también el orden en el que estaban escrita las « letras » del ADN.

En 1969, el genetista norteamericano Jonathan Beckwith aisló el primer gen a partir de una bacteria, y el biólogo molecular belga Walter Fiers determinó en 1972 la primera secuencia de un gen (el gen de la cubierta proteica de un virus). Sin embargo, estos logros se consideraron mediante la lectura de copias del ácido ribonucleico (ARN) en el código genético, no a través de la lectura del ADN en sí mismo. La técnica era lenta e ineficaz y, dado que el ARN tiene un ciclo vital muy corto, sólo resultaba adecuada para los genes más pequeños. No había ningún método para leer de manera sistemática el orden de las bases del ADN y, así, las perspectivas de cartografiar los genes complejos —y no digamos las secuencias genéticas complejas— de los organismos grandes eran escasas.

Finalmente, Fred Sanger (un bioquímico británico que ya había recibido el premio Nobel por determinar la secuencia de aminoácidos de la insulina) desarrolló en 1975 un mejor método de secuenciación. Este avance dio lugar a un cambio completo de la biología, transformando las perspectivas para conocer y manipular las funciones de los genes y, en última instancia, permitiendo a los científicos cartografiar el código genético

Premios Nobel

Solamente hay cuatro personas que hayan recibido el premio Nobel en dos ocasiones, y en dos de ellas el galardón vino de la mano de sus descubrimientos en genética. Fred Sanger recibió el premio Nobel de química en dos ocasiones, y Linus Pauling

del ser humano.

Secuenciación del genoma La novedad de la estrategia de Sanger consistió en el uso de una única cadena de ADN como plantilla para realizar cuatro experimentos en distintas placas de laboratorio. En cada una de ellas dispuso un caldo con las cuatro bases (A, C, G y T) y polimerasa del ADN, una enzima que actúa sobre las bases para producir una nueva cadena complementaria. Después, añadió a cada experimento un « ingrediente mágico » : una versión modificada de una de las bases que interrumpía la reacción tan pronto como actuaba sobre la cadena; Sanger marcó el extremo de la cadena con un compuesto radiactivo.

A medida que tiene lugar la reacción, se generan miles de fragmentos de ADN de longitudes variables, algunos de los cuales finalizan en todas las posiciones posibles. Después, estos fragmentos se introducen a través de un gel para separarlos por orden de longitud, de manera que el marcador radiactivo permite leer la base que está en el extremo de cada fragmento.

Si los primeros fragmentos, de sólo una base, muestran timina en el extremo, la primera letra es una T. Si los fragmentos de dos bases presentan citosina en el extremo, el código hasta el momento es TC. Los fragmentos de tres bases con guanina en el extremo hacen que la secuencia sea TCG. Después, cada fragmento se lee de la misma forma, hasta que todas las casillas del código se han rellenado con una letra.

Este sistema, denominado secuenciación del extremo de la cadena, era mucho más rápido que los métodos alternativos. Era eficaz, fiable y seguro; las demás técnicas que se desarrollaron durante la misma época requerían el uso de mayores cantidades de radiactividad y de productos químicos tóxicos. Este tipo de secuenciación se convirtió rápidamente en el método de elección para la lectura de los genes.

En los primeros tiempos, la técnica era manual. Cuando Sanger la utilizó para leer el genoma de un virus fago denominado Phi-X174 (el primer organismo cuyo ADN fue secuenciado en su totalidad), contó las bases una por una a partir de las bandas que aparecían en el gel. Obviamente, este proceso requería mucho tiempo y era costoso, pero también susceptible de automatización. En 1986, Leroy Hood (del California Institute of Technology) diseñó la primera máquina

recibió el de química y el de la paz. El premio Nobel de fisiología o medicina también ha estado dominado por la genética, sobre todo desde la década de 1950, cuando esta ciencia empezó a avanzar. La lista de los galardonados es una especie de « quién es quién » en la historia de la genética: Morgan, Muller, Beadle, Tatum, Crick, Watson, Wilkins, Nirenberg, Monod, Smith, Baltimore y Cohen. Cinco de los últimos siete premios también han sido otorgados a científicos que efectuaron descubrimientos relacionados con la genética.

Secuenciación del extremo de la cadena

1. Secuencia de la cadena única de ADN

ACGTGCCATTA

2. Las cadenas únicas de ADN se segmentan en fragmentos de todas las longitudes posibles y después se realiza el marcado de la última base mediante un compuesto radiactivo



3. Se lee la etiqueta radiactiva al final de cada fragmento y después los fragmentos se alinean en orden de longitud para generar la secuencia



de secuenciación del ADN. En vez de utilizar radiactividad para identificar las bases, Hood las marcó con cuatro colorantes fluorescentes que brillaban cuando se escaneaban con un láser. Cada señal luminosa era identificada después por un ordenador, lo que permitía determinar la secuencia de una forma constante. No era necesario que los técnicos evaluaran los portaobjetos. Para la secuenciación del genoma humano se utilizaron los dispositivos de Applied Biosystems (la compañía que comercializó el invento de Hood).

Descubrimiento de genes Estas nuevas técnicas de secuenciación simplificaron la lectura de las letras que constituyen los genes. Para ello, los científicos tenían que purificar primero una proteína (como la adrenalina celular) y después determinar su secuencia de aminoácidos y todas las posibles combinaciones de tripletes de ADN en las que podrían estar escritas las instrucciones genéticas. El proceso podía requerir años.

A partir de estas secuencias candidato, era posible construir una «sonda de ADN» para localizar las secuencias en los cromosomas aprovechando una de las características de la doble hélice descubierta por Crick y Watson. Las cadenas únicas de ADN se unían a otras cadenas únicas constituidas por bases complementarias; es decir, una secuencia ACGT se unía a una secuencia TGCA. Era posible marcar radiativamente una sonda de ADN con parte de la secuencia del gen candidato y, después, mezclarla con el material genético procedente de los cromosomas. Si la sonda detectaba algo, posiblemente era el gen real que, después, se podía aislar, leer y cartografiar para determinar su posición en el cromosoma.

Con este método, a finales de la década de 1980 ya se habían localizado y secuenciado 2.000 genes. Uno de ellos era el que codifica la eritropoyetina, una proteína que estimula la producción de hematíes. Cuando la compañía Amgen desarrolló una versión recombinante de la eritropoyetina, el producto se convirtió en un medicamento que transformó radicalmente el tratamiento de la anemia. Sin embargo, a pesar de las grandes sumas invertidas por la industria farmacéutica, el ritmo de los descubrimientos siguió siendo bajo.

A principios de la década de 1990, esta velocidad se incrementó de manera súbita gracias a una nueva técnica de localización de genes diseñada por Craig Venter, un surfista californiano que se había iniciado tarde en la biología tras haber trabajado como auxiliar médico en Vietnam. Venter se dio cuenta de que

la secuenciación de fragmentos pequeños de ADN que se copian en el ARN mensajero (la señal química que da lugar a la producción de las proteínas) permitía crear «etiquetas de secuencia expresada» que podrían facilitar la localización de genes enteros en el ADN cromosómico. Mediante este método, su laboratorio fue capaz de descubrir en poco tiempo hasta 60 nuevos genes al día. El genoma estaba empezando a revelar sus secretos.

El primer proyecto del genoma humano: el ADN mitocondrial

El genoma humano tiene una longitud de 3.000 millones de bases, y su lectura quedaba completamente fuera del alcance de las herramientas de secuenciación que utilizó Sanger a finales de la década de 1970. Sin embargo, ello no le impidió iniciar una especie de proyecto del genoma humano más modesto. Aunque la mayor parte del ADN humano se localiza en los cromosomas del núcleo celular, una pequeña cantidad permanece en las mitocondrias, estructuras productoras de energía. El equipo de Sanger secuenció este fragmento, más manejable, del código genético humano y en 1981 publicó los detalles de sus 16.569 bases y sus 37 genes.

Las mitocondrias son estructuras pequeñas, pero de gran importancia. Las alteraciones en los genes mitocondriales causan enfermedades en la actualidad, los científicos están investigando la forma de trasplantar las mitocondrias entre distintos óvulos para evitar la transmisión hereditaria de dichas enfermedades. Dado que las mitocondrias se transmiten por la línea femenina prácticamente sin modificaciones, el ADN que contienen también resulta útil para el estudio de la evolución y la genealogía.

Cronología:

1972: Walter Fiers (nacido en 1931) determina la primera secuencia genética

1975: Fred Sanger (nacido en 1918) desarrolla la técnica de secuenciación del extremo de la cadena

1977: Sanger secuenció el primer genoma de un organismo completo, un virus fago denominado Phi-X174

1981: El equipo de Sanger secuenció el genoma mitocondrial humano

1991: Craig Venter (nacido en 1946) desarrolla un nuevo método rápido para el descubrimiento de genes a través de etiquetas de secuencias expresadas

La idea en síntesis: los genes pueden ser aislados y leídos

12 El genoma humano

John Sulston: « Lo único razonable que podemos decir de la secuencia del genoma humano es que nos pertenece a todos: es el patrimonio común de la humanidad » .

Si la ciencia podía aprender tanto acerca de la biología y la enfermedad mediante la cartografía de unos pocos fragmentos cortos de ADN, ¿hasta dónde se podría llegar con la lectura del código genético completo?

Pero mientras la secuenciación siguiera siendo manual, el proyecto para descifrar el genoma humano completo no era más que una fantasía. Sin embargo, con la introducción de las técnicas automatizadas, algunos expertos influyentes comenzaron a argumentar que podía ser posible y útil. En 1986, el premio Nobel Renato Dulbecco apeló al gobierno estadounidense para que patrocinara esta iniciativa con el objetivo de potenciar la investigación contra el cáncer. En Gran Bretaña, Sydney Brenner (un futuro premio Noble) urgía a la Unión Europea para que hiciera lo mismo.

El Departamento de Energía estadounidense, que había estado investigando los efectos de la radiación sobre el ADN, en un informe publicado en 1986 señaló: « El conocimiento del genoma humano es tan necesario para el progreso continuado de la medicina y de las demás ciencias de la salud como lo fue el conocimiento de la anatomía para que la medicina se convirtiera en lo que es en la actualidad ». Sin embargo, otros científicos e instituciones (incluyendo el National Institutes of Health estadounidense) consideraban que la tarea era demasiado ambiciosa y cara, o que podría dar lugar a una desviación del capital intelectual y económico respecto a proyectos de investigación genética más factibles.

El Proyecto Genoma Humano A finales de la década de 1980, ya se habían puesto sobre la mesa todos los argumentos. El Proyecto Genoma Humano internacional, financiado por gobiernos y por instituciones benéficas, se puso en marcha en 1990 bajo la dirección de James Watson. Su objetivo era la lectura de los 3.000 millones de pares de bases en los que están escritas las instrucciones genéticas de la humanidad; los investigadores señalaron que sería necesaria una inversión de 15 años y de 3.000 millones de dólares, es decir, un dólar por cada letra del ADN.

El proyecto era de tal alcance que lo último que se esperaba es que hubiera competencia. Sin embargo, en 1998, cuando el consorcio público ya había descifrado el 3% del código, apareció un competidor en el sector privado. Craig

Venter, el especialista en genética que había identificado más genes que nadie, estableció un acuerdo de 300 millones de dólares con la principal compañía fabricante de máquina de secuenciación del ADN con el objetivo de conseguir su propia versión del genoma.

Sobre la base de una nueva técnica que denominó « secuenciación genómica completa en disparo» (*whole-genome shotgun sequencing*), Venter y su compañía (Celera Genomics) se comprometieron a finalizar el proyecto en sólo dos o tres años, mucho antes de la fecha propuesta por el consorcio público.

Diferentes técnicas, diferentes enfoques filosóficos El genoma humano es demasiado grande como para ser leído de una sola pasada. Por ello, era necesario fragmentarlo en segmentos que las máquinas de secuenciación pudieran manejar, y los equipos rivales adoptaron estrategias distintas para resolver este problema. En el proyecto público, el ADN se segmentó inicialmente en fragmentos grandes de 150.000 pares de bases, con clonación de miles de copias en las bacterias y, finalmente, con determinación de las posiciones de estos clones en sus cromosomas. Después, cada clon se segmentaba en fragmentos aleatorios todavía más pequeños que después se secuenciaban y reunían mediante la combinación de los extremos superpuestos de los fragmentos. Finalmente, los clones secuenciados se cartografiaban en sus posiciones cromosómicas para definir el código completo.

¿De quién es el genoma?

Tanto el Proyecto Genoma Humano como la compañía Celera Genomics utilizaron material genético procedente de diversos donantes: el ADN se extrajo de sangre donada por mujeres y de espermatozoides donados por hombres. Celera Genomics utilizó a cinco individuos, dos hombres de raza blanca y tres mujeres de orígenes raciales africano, chino e hispano. Más adelante se supo que los donantes de sexo masculino habían sido Craig Venter y Hamilton Smith. En el proyecto público se utilizó el ADN de dos hombres y dos mujeres. A pesar de que sus nombres siguen permaneciendo en el anonimato, se sabe que una de estas personas (con el código RP11) procedía de Buffalo, Nueva York, y que sus muestras se utilizaron más a menudo debido a su mayor calidad.

La técnica era exhaustiva, pero extremadamente lenta. Celera Genomics consideró que lo podía hacer mejor saltando la fase de cartografía y ensamblando todo el genoma de una sola vez a partir de fragmentos pequeños.

Este método de «disparo» ya se había utilizado para secuenciar bacterias y virus, pero muchos expertos dudaban de que pudiera funcionar en el genoma humano, que es 500 o más veces mayor. Sin embargo, Venter demostró su utilidad mediante la secuenciación del genoma de un viejo amigo de los especialistas en genética (la mosca de la fruta) y, después, se puso a trabajar en el código humano.

Si la estrategia profesional hubiera sido lo único que separaba a los dos grupos, las relaciones podrían haber sido cordiales; sin embargo, también diferían en su visión del mundo. El Proyecto Genoma Humano contemplaba el código genético como propiedad de la humanidad, de modo que introdujo todos sus resultados en una base de datos pública, GenBank, tan pronto como los obtuvo. Celera Genomics, en cambio, era una compañía con el único objetivo de lucrarse.

Publicación de la base de datos: ¿un arma de doble filo?

A través de la publicación diaria de sus nuevos datos, el Proyecto Genoma Humano esperaba evitar que Celera Genomics pudiera patentar el código genético completo. Esta estrategia funcionó, pero a un precio. Celera podía recoger los frutos del trabajo de su rival para refinar su propia secuencia, al tiempo que había otras compañías que también seguían esta estela. Tal como señaló Craig Venter, posiblemente esta táctica incrementó el número de patentes genéticas en vez de disminuirlo, dado que todas las compañías financieras podrían estudiar detenidamente los resultados del consorcio público y reclamar la propiedad de los genes de aspecto más interesante.

Aunque Venter había forzado a sus patrocinadores financieros a aceptar que publicaría los resultados libremente, también tenía un negocio en marcha. Celera Genomics esperaba comercializar el acceso a una potente base de datos genética, además del *software* necesario para que otras compañías pudieran localizar nuevos genes y desarrollar medicamentos. Los investigadores universitarios podrían acceder gratuitamente a la base de datos, pero tendrían que pagar derechos de patente de cualquier producto comercial que pudieran desarrollar a partir de ella.

Esta actitud resultaba odiosa para científicos como John Sulston, quien dirigió la rama británica del proyecto público. Consideraban a Venter un pirata de la genética que intentaba adueñarse, junto con sus inversores, de algo que

pertenecía a toda la humanidad. Aunque Venter siempre había señalado que el genoma es algo en sí mismo no patentable, existía el temor de que Celera Genomics estuviera persiguiendo su privatización. El Proyecto Genoma Humano aceleró el ritmo de sus esfuerzos en el intento de impedir cualquier tipo de conflicto sobre los datos finales, consiguiendo que fueran del dominio público antes de que su rival pudiera reclamar cualquier derecho.

Un empate acordado Venter terminó primero la tarea, pero el proyecto público lo hizo tan poco tiempo después que se acordó un empate. Un

elemento clave para esta inestable tregua fueron las dos intervenciones del entonces presidente de

Estados Unidos, Bill Clinton. En abril de 2000, anunció que consideraba que el genoma debía ser de propiedad pública, y esta declaración hizo que el valor de las acciones de las compañías de biotecnología (incluyendo las de Celera Genomics) cayera en picado. Desconcertado con esta consecuencia no pretendida, Clinton intentó después enmendarla aproximando a las dos partes en conflicto. Negoció un anuncio conjunto en la Casa Blanca relativo al fin del proyecto, y él mismo se mantuvo en un terreno neutral desde el cual reconoció formalmente la contribución de Venter.

Celera Genomics mantuvo su palabra y sus declaraciones, y su base de datos de valor añadido demostró tener tanta utilidad que la mayor parte de las instituciones científicas públicas y las compañías farmacéuticas se suscribieron para su uso. Sin embargo, el «cambio de velocidad» impreso al proyecto público evitó cualquier posibilidad de que el genoma pudiera ser patentado. En 2004, después de una serie de problemas con sus inversores, Venter dimitió como presidente de Celera Genomics e incluso su genoma fue añadido a GenBank sin ningún tipo de restricción de acceso. El genoma ya se había descifrado y la encarnizada rivalidad había resultado muy provechosa para la humanidad. El estímulo de la competición hizo que el genoma pudiera ser secuenciado con una rapidez impensable sólo 10 años antes.

Cronología:

1986: Renato Dulbecco (nacido en 1914) sugiere la secuenciación del genoma humano para incrementar los conocimientos acerca del cáncer

1990: Comienzo del Proyecto Genoma Humano internacional

1998: La compañía de Venter, Celera Genomics, inicia su proyecto privado de secuenciación del genoma

2000: Celera Genomics y el Proyecto Genoma Humano anuncian la finalización del proyecto

2003: Publicación de la secuencia « completa » del genoma humano

La idea en síntesis: el genoma pertenece a la humanidad

13 Lecciones del genoma

Tajei Mikkelsen: «Cualquier rasgo específicamente humano codificado por el ADN se debe a una o más de las 40 millones de diferencias genéticas [entre el ser humano y el chimpancé]».

Tras la reñida carrera por descifrar el genoma humano, las partes en competición estaban de acuerdo al menos en una cosa: el «libro de la humanidad» contenía, con toda seguridad, una enorme cantidad de genes.

Craig Venter había demostrado que la mosca de la fruta poseía aproximadamente 13.500 genes. El proyecto de John Sulston para secuenciar el genoma de *Caenorhabditis elegans* (un gusano microscópico) había revelado alrededor de 19.000 genes. En aquel entonces, se consideraba que la vida humana era tan compleja que, para escribir las instrucciones del genoma humano, eran necesarios unos 100.000, e incluso una compañía de biotecnología señalaba haber caracterizado 300.000 genes humanos.

La publicación de los dos primeros borradores de la secuencia genómica en 2001 constituyó una gran sorpresa en este sentido. Los primeros análisis indicaban que contenía tan sólo entre 30.000 y 40.000 genes, y esta cifra ha disminuido desde entonces de manera constante. El último recuento es de aproximadamente 21.500 genes, es decir, una cifra algo mayor que la correspondiente al pez cebra y ligeramente inferior a la del ratón. Esto hace evidente la poca correlación entre la complejidad biológica de un organismo y su número de genes con capacidad de codificación en proteínas.

Un gen, muchas proteínas Desde que los experimentos de George Beadle y Edward Tatum en la década de 1940 demostraron que los genes elaboran proteínas, el concepto de que cada gen codificaba una sola proteína se convirtió en una especie de mantra de la biología molecular. No obstante, hoy sabemos que hay cientos de miles de proteínas y tan sólo unas pocas docenas de miles de genes humanos. Tanto los genes como las proteínas tienen una versatilidad mayor de la que se suponía en un principio.

De hecho, cada gen puede contener la «receta» de muchas proteínas distintas, debido en parte a su estructura. Tal como se explica en el capítulo 9, solamente los exones son portadores de instrucciones para la síntesis proteica. Antes de la producción de las proteínas, la información de los intrones (que carecen de capacidad de codificación) se elimina del ARN mensajero y los exones quedan unidos entre sí.

Los exones se pueden empalmar de formas distintas, y este «empalme alternativo» significa que un único gen puede especificar múltiples proteínas. Además, algunos solamente producen fragmentos de proteínas que, a su vez, se pueden unir entre sí en órdenes diferentes para dar lugar a una gama aún mayor de enzimas. Las proteínas, una vez elaboradas, también pueden ser modificadas por las células. El resultado de todos estos procesos es la existencia de una población de proteínas, o «proteoma», mucho más diversa de lo que podría sugerir el recuento de los genes humanos.

El número sorprendentemente bajo de genes humanos también indica que el denominado «ADN basura» (*junk DNA*) (es decir, el 97-98% del genoma, sin capacidad para codificar proteínas) podría ser más importante de lo que se había supuesto. Algunas regiones sin capacidad de codificación producen mensajeros celulares distintos constituidos por formas especiales de ARN (véase el capítulo 48) que actúan como interruptores que activan y desactivan la actividad de los genes, o bien dirigen el proceso de empalme a modificaciones en la proteína elaborada por un gen. Actualmente se considera que una parte importante del denominado «ADN basura» es cualquier cosa menos «basura» (véase el capítulo 45): es clave para regular cómo se expresan los genes, y tiene tanta significación fisiológica como los genes en sí mismos.

Variación entre las especies Cuando se comparó el genoma humano con el de otras especies, quedó claro que la mayor parte se compartía con otros organismos. El genoma humano comparte, aproximadamente, un 99% con el del chimpancé y alrededor del 97,5% con el del ratón. La selección natural no premia los cambios en tanto que tales, y por ello la evolución tiende a «conservar» los genes que funcionan bien. Un código muy similar que elabore una proteína también muy similar lleva a cabo un trabajo muy parecido en especies relacionadas. No es frecuente que la evolución elimine genes o los cree completamente nuevos, de manera que no es extraño que la mayor parte de los mamíferos posea un número de genes comparable.

Empalme de genes

1. Secuencia del gen

TACGCA AACCT GATCGA TCCG TACCAAG
EXÓN 1 INTRÓN 1 EXÓN 2 INTRÓN 2 EXÓN 3

2. Transcripción de todo el gen en un ARN mensajero (ARNm)

EXÓN 1 INTRÓN 1 EXÓN 2 INTRÓN 2 EXÓN 3
AUGCGU UUGGA CUAGCU AGGC AUGGUC

3. El empalme que se produce en el interior de los genes elimina los intrones, que no poseen información para la codificación de las proteínas

AUGCGU CUAGCU AUGGUC
EXÓN 1 EXÓN 2 EXÓN 3
↓ ↓
INTRÓN 1 INTRÓN 2
UUGGA AGGC

4. Los exones, que son portadores de información para la codificación de las proteínas, se traducen en aminoácidos que, después, se disponen uno detrás de otro para la formación de las proteínas

EXÓN 1 EXÓN 2 EXÓN 3
AUGCGU CUAGCU AUGGUC
↓ ↓ ↓
metionina leucina metionina
triptófano arginina valina

¿Está completo el genoma?

La mayoría de la gente piensa que la secuenciación del genoma humano ya se realizó en el año 2000, cuando en la conferencia de prensa de la Casa Blanca se anunció la hazaña, o bien en 2001, cuando los grupos rivales publicaron sus datos. Sin embargo, todo lo que se había conseguido hasta ese momento eran bocetos de trabajo plagados de lagunas: todavía no ha sido posible secuenciar casi el 20% del código. Incluso en la supuesta versión «completa», publicada en 2003, todavía faltaba aproximadamente el 1% de las regiones con capacidad de codificación de proteínas, además de una proporción incluso mayor del «ADN basura» sin capacidad de codificación. En este momento siguen activas las iniciativas para rellenar esas lagunas y todavía no se han cartografiado las secuencias de ciertos segmentos; por ejemplo, los centrómeros en la parte media de los cromosomas y los telómeros en sus extremos. Estas áreas contienen tanta cantidad de ADN repetitivo que la tecnología convencional tiene dificultades para leerlo.

Lo que sí suele ocurrir es que unos pocos genes se reúnen para llevar a cabo funciones nuevas. Muchos adquieren ligeras mutaciones peculiares de una especie concreta que les permiten desempeñar tareas nuevas.

Muchas de las diferencias entre el ser humano y otros animales se deben a que algunos de los genes compartidos han experimentado modificaciones que hacen que su funcionamiento sea ligeramente distinto. Otras diferencias parecen reflejar cambios en las regiones reguladoras del «ADN basura» y en los mensajes que envían a través del ARN.

Variaciones entre individuos Por supuesto, desde el punto de vista genético, las personas se parecen más unas a otras que el ser humano al chimpancé. Según los parámetros de medida estándar, el 99,9% de la secuencia del genoma es universal y compartido por todas las personas del planeta. Sin embargo, el 0,1% del ADN total, que no es compartido, ofrece amplias oportunidades para la variación: los 3.000 millones de pares de bases en el genoma hacen que haya 3.000 millones de posibilidades de que el ADN de

No hay genoma humano

Cuando hablamos del genoma humano, estamos refiriéndonos, en cierto modo, a una entidad ficticia. Sólo los gemelos idénticos (monocigóticos) comparten absolutamente todas las letras del código genético y, excepto en este caso, podemos considerar que todas las demás personas son únicas. Lo que nos ofrece la secuencia del genoma

dos individuos sea distinto.

Este tipo de variación conlleva la sustitución aleatoria de una letra del ADN por otra. Las localizaciones en las que tiene lugar se denominan polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Muchos SNP no dan lugar a ningún efecto; tal como se expone en el capítulo 9, el código genético es redundante, de manera que algunas mutaciones no modifican la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Sin embargo, otras mutaciones introducen diferencias importantes en las proteínas producidas por un gen o bien alteran la forma con la que el «ADN basura» controla la expresión genética.

Los SNP son uno de los elementos principales para que la genética haga que los individuos sean diferentes. Algunos de ellos inducen efectos triviales, modificando el color del pelo o de los ojos. Otros son perjudiciales debido a que causan directamente una enfermedad o bien alteran el metabolismo de manera que las personas que los presentan son más vulnerables a diversas enfermedades. Los SNP son los responsables de una parte importante de la variedad de la vida humana.

humano es un promedio, es decir, un punto de referencia para comparar todas nuestras variaciones genéticas. Nos indica la localización de los genes más importantes que compartimos y facilita la investigación relativa a su función. Así, cuando los científicos encuentran SNP que parecen estar relacionados con una enfermedad, es posible localizarlos en sus genes y obtener información acerca de sus efectos.

Cronología:

1941: Beadle y Tatum demuestran que los genes elaboran las proteínas

1961: Nirenberg descubre el primer código de tripletes para un aminoácido

Década de 1990: Se estima que el número de genes humanos es de 100.000 o más

2001: El Proyecto Genoma Humano demuestra que el número total de genes no es superior a 40.000

2008: La última estimación del recuento de genes humanos es de 21.500

La idea en síntesis: la variación genética no sólo se refiere a la aparición de genes nuevos

NATURALEZA Y EDUCACIÓN

14 Determinismo genético

Francis Galton: « Sería completamente factible crear una raza de superdotados a través de emparejamientos acertados a lo largo de varias generaciones consecutivas» .

Tras la publicación en febrero de 2001 de su versión de la secuencia del genoma humano, Craig Venter pronunció una conferencia en el congreso de biotecnología en Lyon, Francia. En ella resaltó, entre otros aspectos, el descifre del genoma humano como un hito histórico del conocimiento, y que el escaso número de genes indicaba que el comportamiento, el carácter y la fisiología del ser humano no podían estar del todo determinados por su constitución genética. « Simplemente, no tenemos los genes suficientes para que esta idea del determinismo biológico sea correcta» , expresó. « La maravillosa diversidad de la especie humana no está recogida en nuestro código genético. La clave está en el ambiente» .

El razonamiento de Venter era un tanto imperfecto y, así, Sulston le acusó incluso de formular una « falacia filosófica» . Es cierto que los 30.000-40.000 genes que entonces se consideraba poseía el genoma humano eran completamente insuficientes para determinar todos y cada uno de los rasgos humanos. Sin embargo, la conclusión de Sulston en el sentido de que, si tuviéramos un número tres veces superior de genes, podría ser posible, resulta equivocada. Los factores genéticos y los ambientales son relevantes para explicar la condición humana, pero el genoma no arrojó inicialmente mucha luz acerca de la importancia relativa de cada uno de ellos.

En cualquier caso, la intención de Venter era desprestigiar el determinismo genético. Desde los comienzos de la ciencia, la genética ha sido con frecuencia malinterpretada, en el sentido de que implicaría una predestinación; la idea de que las personas son prisioneras de sus genes ha tenido consecuencias sociales y científicas terribles.

Darwinismo social Cuando Charles Darwin publicó *El origen de las especies* en 1859, evitó la discusión sobre la influencia de la evolución en el comportamiento humano, aunque no pasó mucho tiempo antes de que sus contemporáneos intentaran aplicar sus teorías a la sociedad. Figuras como Herbert Spencer (un filósofo que acuñó el concepto de « supervivencia de los mejor adaptados») propusieron que las sociedades humanas podían aprender de la naturaleza y mejorar por medio de la marginación y el rechazo de sus miembros más

débiles. Los «darwinistas sociales» argumentaban que las intervenciones para ayudar a los pobres y a los enfermos podían tener una intención noble pero, en última instancia, debilitaban la raza humana al subvertir la selección natural.

Otros pensadores se apropiaron de las ideas de Darwin para apoyar sus propios conceptos acerca del determinismo biológico. Cesare Lombroso (1836-1909) y Paul Broca (1824-1880) señalaron que los delincuentes, los enfermos mentales y los sujetos con discapacidad intelectual eran fisiológicamente diferentes de los ciudadanos corrientes que cumplían las leyes, y también que su escaso valor era hereditario e inmutable. Las ahora desacreditadas pseudociencias de la frenología y la craneología apoyaban estos puntos de vista.

La teoría evolutiva también se utilizó para defender el racismo, con el argumento de que ciertos grupos raciales (especialmente los de piel oscura) representaban formas más primitivas de humanidad. Robert Knox, anatomista escocés, desarrolló una teoría antropológica en la cual se señalaba que la humanidad constituía en realidad un género, y las diferentes razas eran especies de mayor o menor sofisticación que podían clasificarse científicamente en orden de superioridad. Por supuesto, a los blancos de origen anglosajón los colocaba en el vértice de su jerarquía racial.

Eugenesis Darwin rechazó las teorías sociales que se aprovecharon de sus conocimientos biológicos, en parte por sus propios antecedentes familiares de enfermedades: dos de sus diez hijos fallecieron durante la niñez, y la muerte de su hija Annie a la edad de 10 años lo dejó devastado. Sin embargo, su primo Francis Galton adoptó estos razonamientos con un gran fervor, y llegó a la conclusión de que era posible mejorar la especie mediante la aplicación de métodos de cría selectiva, tal como ocurría con otras especies. Fue el creador de la eugenesis.

Esta filosofía, que significa «buena crianza», perseguía el objetivo de crear una casta elitista de superdotados a través de la potenciación de los denominados «matrimonios eugenésicos» entre personas de buena salud y gran inteligencia. Sin embargo, pronto adoptó una forma más siniestra en la que sus defensores proponían la esterilización forzada de los «imbéciles», los discapacitados, los locos y otros individuos considerados no aptos desde el punto de vista genético.

«En el camino de sirga encontramos una larga fila de imbéciles y tuvimos que atravesarla. Fue completamente horrible. Ciertamente, habría que matarlos.»

Virginia Woolf

Galton, un «hombre del Renacimiento»

Francis Galton suele ser recordado hoy en día por la eugenesis, pero muchos de sus otros logros estuvieron fundamentados en ciencia realmente sólida y tuvieron una vigencia mayor. Sus experimentos con conejos demostraron que los rasgos no

A finales del siglo XIX y principios del XX, la eugenesia era considerada como tendencia científica de carácter progresista. Algunos de los defensores más entusiastas como H. G. Wells y Beatrice y Sidney Webb, quienes señalaron que la eugenesia era un método para mejorar la calidad de los genes de las clases trabajadoras y, por tanto, de las perspectivas sociales.

A pesar de sus orígenes británicos, las ideas de la eugenesia nunca se incorporaron a la legislación inglesa (véase el recuadro de la página siguiente), aunque otros muchos países las adoptaron. Muchos estados norteamericanos aprobaron leyes relativas al matrimonio eugenésico que prohibían el casamiento de los « débiles mentales o lelos» e incluso de los epilépticos. Cuando en la década de 1970 estas prácticas se declararon ilegales, 64.000 personas ya habían sido esterilizadas de manera forzada. La

Alemania nazi fue todavía más allá, en una macabra progresión desde las 400.000 esterilizaciones forzadas en nombre de la « higiene racial» , pasando por la eutanasia de los lisiados o incapacitados hasta llegar, en última instancia, al horror del Holocausto.

«¿Y en lo que se refiere al resto, esos enjambres de personas negras, mestizas y amarillas sin relevancia para las nuevas necesidades de la eficiencia? Bien, el mundo es el mundo, no una institución de beneficencia, y creo que tendrían que desaparecer.»

H. G. Wells

únicamente por la genética. Venter tenía razón en un sentido genético: los genes no programan el comportamiento ni la salud del ser humano, sino que ejercen una influencia mucho más sutil.

se transmiten mediante la mezcla de las características de los progenitores, tal como había considerado probable Darwin y había conjeturado la genética mendeliana. Galton fue el fundador real de la estadística moderna al introducir el principio de la regresión hacia la media, que indica que los resultados anómalos tienden a retornar al valor promedio. También participó en el desarrollo de la ciencia forense, con la descripción de las huellas dactilares, y de meteorología, y a que ideó el primer mapa del tiempo. Su única idea errónea oscureció en gran medida el resto de sus aportaciones.

Múltiples malentendidos Dejando aparte las violaciones de la libertad humana que acompañaron a la eugenesia, el tipo de determinismo biológico sobre el que se fundamentaba este movimiento descansaba en un tremendo malentendido científico. A pesar de que los genes tienen una gran influencia en muchos aspectos de la salud y el comportamiento humanos, y de que muchas enfermedades y trastornos mentales son hereditarios, la mayor parte de los rasgos y las enfermedades que pretendían eliminar los defensores de la eugenesia no está controlada

Proyecto de ley británico sobre la eugenesia

En 1912, el gobierno liberal inglés introdujo el proyecto de ley sobre las diferencias mentales (*Mental Deficiencies Bill*), que tuvo un ponente tan extraordinario como Winston Churchill. Esta ley habría impuesto penas a las personas que contraían matrimonio con deficientes mentales, y en el anteproyecto se recogía la posibilidad de que, en el futuro, fuera aprobada la esterilización obligatoria. La campaña en contra fue dirigida por Josiah Wedgwood, un parlamentario liberal que —al igual que Galton— también era pariente de Darwin. Wedgwood atacó tanto los débiles principios científicos en los que se basaba la ley como su violación efectiva de la libertad individual, y consiguió el apoyo suficiente para que fuera retirada. Ésta constituyó la mayor aproximación de los británicos a la legislación sobre la eugenesia.

Sin embargo, los abusos de la genética en el pasado hicieron que muchas personas rechazaran cualquier sugerencia de que los genes pueden desempeñar alguna función en la configuración del carácter o el comportamiento humanos, de forma que hoy en día la investigación de estos efectos se considera políticamente incorrecta. En cualquier caso, esta actitud no es más científica que las teorías equivocadas de Galton o Knox.

Cronología:

Década de 1860: Francis Galton (1822-1911) desarrolla ideas para la promoción del «genio hereditario»

1883: Galton acuña el término «eugenesia» para describir este movimiento

1912: Retirada del proyecto de ley británico relativo a la deficiencia mental tras la campaña de Josiah Wedgwood

1927: El Tribunal Supremo estadounidense autoriza la aplicación de la ley de esterilización obligatoria en el caso «Buck contra Bell»

1933: 400.000 esterilizaciones forzadas en la Alemania nazi

La idea en síntesis: los genes influyen, pero no suelen ser determinantes

Richard Dawkins: «Somos máquinas de supervivencia, vehículos robóticos programados a ciegas para preservar las moléculas egoístas que denominamos genes. Es una verdad que aún me tiene completamente asombrado».

Para muchas personas, la «biblia» del determinismo genético fue publicada en 1976 por Richard Dawkins, en aquella época un zoólogo poco conocido de la Oxford University. Aunque en *El gen egoísta* había poca investigación original y sus contenidos estaban fundamentados en otros científicos como George Williams, William Hamilton y John Maynard Smith, podemos considerar que es una de las obras de mayor influencia en la biología moderna.

El argumento de *El gen egoísta* afirma que muchos de los abordajes tradicionales de la evolución y la genética se han basado en un principio completamente equivocado. Los organismos no utilizan los genes para la reproducción, sino que son los genes los que se aprovechan de los organismos para replicarse y transmitirse de una generación a la siguiente. El gen es la unidad básica de la selección natural. La evolución se debe entender como un proceso que actúa sobre estos paquetes de información con capacidad de autocopia, más que sobre los animales, las plantas o las bacterias que los poseen.

En cierta medida, esta cuestión es banal: en la síntesis evolutiva moderna, se ha aceptado que la variación genética es el material básico que hace que la evolución tenga lugar. Sin embargo, bajo otro punto de vista, sugiere que los fenotipos a que dan lugar los genes carecen de valor en sí mismos: aunque pueden facilitar la supervivencia y la reproducción de los individuos, los grupos y las especies, no son seleccionados, en última instancia, con este objetivo. Simplemente representan un elemento secundario a través del cual los genes garantizan su futuro. La de *El gen egoísta* es la mejor interpretación posible de la naturaleza amoral de la selección natural y sugiere que son pocos los aspectos del comportamiento o la fisiología que no estén influidos por la genética.

Máquinas de supervivencia El corto ciclo vital de los seres vivos significa que los individuos están aquí ahora pero que ya no lo estarán mañana. Sin embargo, sus genes son funcionalmente inmortales, al menos mientras sean capaces de seguir autoduplicándose y de vivir de nuevo en otro cuerpo. Para ello, construyen las denominadas «máquinas de supervivencia», según el concepto propuesto por Dawkins para las rosas, las amebas, los tigres y las personas, que transportan los genes de una generación a la siguiente.

Los genes que prosperan y tienen éxito son los que construyen las máquinas de supervivencia mejor adaptadas a su ambiente. Así, los genes desempeñan a menudo funciones muy útiles para los organismos que los transportan: dan instrucciones a las células para que elaboren adrenalina que, a su vez, ayuda al organismo a escapar de los predadores; les indican que deben producir insulina para metabolizar la glucosa, o dopamina para el funcionamiento del cerebro. Sin embargo, estas adaptaciones no son más que elementos secundarios del mecanismo de selección darwiniano a nivel genético, en el que los genes que se autocopian con mayor frecuencia son recompensados.

Éste es el mensaje de Dawkins: para un observador externo, los genes parecen mostrar un comportamiento completamente egoísta. Los organismos respiran, se alimentan y se comportan de cierta manera porque resulta adecuado para el interés de sus genes. Éste es un paradigma que explica muchos de los fenómenos conocidos en biología y medicina, incluyendo las razones por las que enfermamos, envejecemos y finalmente morimos. Desde la perspectiva del gen, no tienen ningún sentido las máquinas de supervivencia que duran más tiempo del necesario para cumplir su objetivo, que es el de vivir lo suficiente como para tener y criar a su descendencia.

Memes

Quizá una de las ideas más originales que se plantean en *El gen egoísta* es la de que los fenómenos culturales pueden estar sometidos a una forma de selección natural similar a la que actúa sobre los genes. Dawkins acuñó el término «meme» para describir una unidad de información cultural (como la religión, las canciones o las anécdotas) que se transmite de persona a persona y que compite por la popularidad. De la misma forma que los genes, los memes pueden mutar cuando las personas los copian incorrectamente. Las mutaciones ventajosas, que hacen que un meme sea memorable, tienden a prosperar, mientras que las que arruinan el significado de un meme, desaparecen. Este concepto es muy controvertido: algunos filósofos consideran que es elegante, pero otros han señalado que esta analogía es demasiado simplista y que carece de evidencia que la demuestre.

Una metáfora mal comprendida No obstante, el lenguaje utilizado por Dawkins dio lugar a interpretaciones erróneas, por parte de los críticos que consideraron que su teoría era desoladora, reduccionista y determinista. Por supuesto, los

genes no son egoístas en el mismo sentido que las personas. Como señaló la filósofa Mary Midgley: « Los genes no pueden ser egoístas ni generosos, así como tampoco los átomos pueden estar celosos, los elefantes son incapaces de razonamiento abstracto y las galletas no pueden opinar acerca de la doctrina de las causas finales». Sin embargo, esta línea argumental constituyó un ejemplo clásico de la falacia del hombre de paja. Dawkins había dejado perfectamente claro que los genes no actúan de manera egoísta, sino de un modo que hace que lo parezcan. En resumidas cuentas, el fundamento de su hipótesis es que la evolución carece de motivación.

Otra interpretación que se extrajo de este libro fue la de que, si los genes actúan de manera egoísta, los individuos se deben comportar de la misma forma. Sin embargo, que los genes sean egoístas no implica necesariamente que las personas lo sean también.

La teoría de los genes egoístas tampoco supone que los organismos puedan explicarse únicamente en términos de sus genes, tal como críticos como Midgley parecen pensar. El punto de vista de la evolución centrado en los genes es una teoría reduccionista, pero no determinista: no excluye las aportaciones del ambiente. Dawkins señaló que los fenotipos de los individuos son siempre un producto de los genes y del ambiente, y ésta es —en efecto— una de las principales razones por las que la evolución no actúa sobre los fenotipos, que siempre difieren entre los individuos y que, por tanto, desaparecen con la muerte; la evolución actúa sobre los genes, de mayor duración que los organismos y menos mutables.

La falacia naturalista

Un error común en relación con Dawkins, y con los psicólogos evolutivos a los que inspiró, es que la teoría sobre el gen egoísta persigue la justificación de una moralidad dudosa. Este argumento es una especie de trampa intelectual a la que ha denominado «la falacia naturalista». El hecho de que algo sea natural no quiere decir que sea correcto. Si los genes pueden fomentar la violencia o la violación para facilitar así su propagación, ello no justifica estos crímenes, tal como dejó perfectamente claro Dawkins. Además, necesitamos estudiar estas influencias si queremos evitarlas. Según señaló el propio Dawkins, « Debemos entender cuál es el objetivo de nuestros propios genes egoístas; cuando lo consigamos, tendremos al menos una oportunidad de modificar su diseño, algo a lo que no podría aspirar ninguna otra especie» .

Psicología evolutiva Uno de los efectos de *El gen egoísta* fue el de inspirar a toda una generación de biólogos a pensar de nuevo acerca de cómo los genes influyen en la vida humana, ayudando a dar forma no sólo a nuestros cuerpos, sino también a nuestras mentes. La hipótesis evolutiva centrada en los genes incrementó la concienciación acerca de que las personas son animales, de que el cerebro es un órgano que procede de la evolución y que sus propensiones no han escapado a la influencia de los genes egoístas en su objetivo de potenciar su propia supervivencia.

Las consecuencias de este libro fueron especialmente significativas para el desarrollo de los nuevos campos de la psicología evolutiva y la sociobiología, que pretenden explicar diversos aspectos del comportamiento humano en términos de la adaptación darwiniana. Científicos como Leda Cosmides, John Tooby, David Buss y Steven Pinker han argumentado, de manera convincente, que muchos de los fenómenos que ocurren en las diversas sociedades humanas — como la agresión, la cooperación, el chismorreó y las actitudes típicas de los hombres y las mujeres ante el sexo y el riesgo— son compartidos debido a que han evolucionado. Estos rasgos aparecen en todas partes porque, al menos en épocas y lugares pasados, tuvieron utilidad para la supervivencia y la prosperidad del ser humano, asegurando que muchas copias de los genes influyentes se extendieran en el conjunto del acervo genético. Los genes egoístas nos han ayudado a ser como somos.

«El gen egoísta provocó una revolución silenciosa y casi inmediata en la biología. Las explicaciones tenían tanto sentido, los argumentos fundamentales se exponían con tanta claridad y los aspectos básicos derivaban con tanta perfección de los principios fundamentales, que tras la lectura de este libro es difícil entender de qué otro modo podría haber sido el mundo en el que vivimos.»

Alan Grafen

Cronología:

1859: Darwin publica *El origen de las especies*

1865: Mendel descubre las leyes de la herencia

1953: Crick y Watson descubren la estructura en doble hélice del ADN

1966: George Williams (nacido en 1926) propone un punto de vista de la evolución centrado en los genes

1976: Richard Dawkins (nacido en 1941) publica *El gen egoísta*

La idea en síntesis: los genes pueden parecer egoístas, pero las personas no están obligadas a serlo

16 La página en blanco

Karl Marx: « La historia no es más que una transformación constante de la naturaleza humana » .

El determinismo biológico ha tenido siempre un poderoso rival intelectual en la consideración de que es el ambiente, más que la naturaleza, el principal elemento responsable de la constitución de los rasgos humanos. Esta filosofía se ha convertido en el pensamiento predominante desde mediados del siglo XX.

Justo en el momento en el que la biología molecular estaba empezando a revelar los secretos del ácido desoxirribonucleico (ADN), la genética y la evolución quedaron relegadas a desempeñar un papel secundario por efecto de esta nueva ortodoxia, que sostenía que la biología había forjado una mente humana de maleabilidad casi ilimitada. Los defensores de este argumento señalaban que, para todos los objetivos y propósitos, en el momento del nacimiento, la mente era como una « página en blanco » .

El origen formal de esta doctrina, que defiende que el ser humano comparte pocos rasgos innatos del carácter y que los desarrolla por medio de la experiencia y el aprendizaje, se suele atribuir al filósofo del siglo XVII John Locke, aunque posiblemente Aristóteles, santo Tomás de Aquino y el pensador islámico Avicena (Ibn Siná) ya habían esbozado las primeras versiones. Después, alcanzó una gran popularidad en el siglo de las luces debido a que encajaba bien en la tendencia al desafío de la autoridad representada por la monarquía y la aristocracia: si las capacidades humanas no eran innatas, sino aprendidas, los gobiernos fundamentados en la transmisión hereditaria de los derechos no estaban justificados. Para Locke, la página en blanco constituía toda una declaración a favor de la libertad individual.

Más adelante, esta teoría se asoció estrechamente con la izquierda política. A pesar de que muchos de los primeros socialistas fueron entusiastas defensores de la eugenesia, las generaciones posteriores comenzaron a desconfiar de la genética debido a su utilización para justificar la opresión de los grupos raciales y sociales desfavorecidos. La opinión liberal adoptó una postura decididamente en contra del concepto de una naturaleza humana de origen biológico, que pasó a ser contemplado como una herramienta con la que los hombres y las élites burguesas podían justificar su hegemonía.

El modelo de las ciencias sociales Lo que apareció a continuación fue una formulación fundamentada en las ciencias sociales. De la psicología vino el concepto más famoso de Sigmund Freud, en el sentido de que las actitudes y la

salud mental individuales pueden ser explicadas a partir de la experiencia infantil. Después, el conductismo de B. F. Skinner propuso que el ser humano podía ser condicionado para todo tipo de respuestas en función de un entrenamiento adecuado, como ocurría con los célebres perros de Ivan Pavlov, que salivaban cuando escuchaban el sonido de una campana.

De la antropología procedían Franz Boas y Margaret Mead, cuyos estudios comparativos de las diferentes entidades sugerían que las tradiciones podían configurar el comportamiento humano en multitud de direcciones.

1984

Las distopías futuristas apelan a menudo al determinismo genético, pero la más conocida de ellas expone precisamente el brutal potencial de la filosofía opuesta. En 1984, de George Orwell, el agente del gobierno O'Brien explica a Winston Smith que los disidentes nunca van a poder con el partido debido a que éste puede modelar el comportamiento de todas las personas para alcanzar sus objetivos. «Usted imagina que hay algo denominado naturaleza humana que quedará ultrajado por lo que hacemos y que se volverá contra nosotros», dice O'Brien. «Sin embargo, nosotros creamos la naturaleza humana. Los seres humanos son infinitamente moldeables».

El aparato creado por el Gran Hermano tiene muchas similitudes con las ideas de Margaret Mead: «Nos vemos forzados a concluir que la naturaleza humana es casi infinitamente moldeable y que responde precisa y opuestamente a condicionamientos culturales también opuestos».

Estas ideas también encajaron en las teorías políticas y económicas de Karl Marx, que contemplaba la naturaleza humana como algo que podía ser reconfigurado y dirigido para facilitar la revolución. De esta forma se fundamentó que el comportamiento y el conocimiento tienen un origen social, y que todas las verdades son relativas.

El movimiento que surgió luego fue lo que Leda Cosmides y John Tooby denominaron el modelo estándar de las ciencias sociales del comportamiento humano. En este paradigma, la naturaleza humana no es algo fijo ni compartido, sino que puede ser modelado para que adquiera cualquier tipo de configuración en función de los condicionamientos culturales apropiados. Para sus defensores, este modelo se convirtió en el axioma de una sociedad justo: si todo puede ser

aprendido, entonces es posible enseñar a valorar la igualdad. La justicia social y la moralidad quedaron entremezcladas con el concepto de que, en la vida, pocas cosas dependen directamente, o incluso reciben influencia, de los genes heredados.

No en nuestros genes Estas ideas alcanzaron una gran popularidad entre los científicos más liberales, como Stephen Jay Gould, así como entre los especialistas en ciencias sociales y los críticos culturales. Sin embargo, esta corriente también era peligrosamente inflexible ante cualquier nuevo descubrimiento científico que pudiera sugerir que la naturaleza del ser humano estaba influida, después de todo, por la genética. Cualquiera de estas evidencias podría amenazar los fundamentos de la libertad y la igualdad, de manera que había que oponerse a ellas y también a la investigación que pudiera conducir a estas conclusiones. E. O. Wilson, el gran teórico de la evolución y del conservacionismo, no era un hombre de derechas. Sin embargo, cuando en la década de 1970 se atrevió a sugerir que la naturaleza humana, al igual que la de otros animales, tenía un fundamento biológico que podía estudiarse de manera muy provechosa, sus conferencias fueron boicoteadas.

«Una vez que [los especialistas en ciencias sociales] apostaron por el vago argumento de que el racismo, el sexismo, la guerra y la desigualdad política eran argumentos poco sólidos desde el punto de vista de la lógica o bien teorías incorrectas debido a que no hay nada que podamos llamar naturaleza humana (en oposición a lo moralmente despreciable, con independencia de los detalles de la naturaleza humana), todos los descubrimientos indicaron, por su propio razonamiento, que era equivalente a decir que el racismo, la guerra y la desigualdad política no eran, después de todo, tan malos.»

Steven Pinker

«Si el determinismo genético es cierto, también aprenderemos a vivir con él. Sin embargo, quiero reiterar mi convicción de que no hay evidencia que lo apoye y que las versiones toscas de los siglos pasados han sido constantemente refutadas, al tiempo que la vigencia de su popularidad está en función de los prejuicios sociales de quienes se benefician más de este statu quo.»

Stephen Jay Gould

Los biólogos de izquierdas Richard Lewontin, Steven Rose y Leon Kamin

respondieron en 1984 con un libro titulado *No está en los genes: racismo, genética e ideología* en el que acusaban a Wilson, a Richard Dawkins y a otros sociobiólogos de un determinismo tosco dirigido a la legitimación del statu quo. Estos ataques fueron interpretados erróneamente: en primer lugar, se basaban en la « falacia del hombre de paja » (*argumentum ad logicam*). Es difícil encontrar biólogos serios que crean que el comportamiento y la estructura social son « las manifestaciones inevitables del efecto específico de los genes » . Los científicos que rechazaban el modelo de las ciencias sociales apoyaban una propuesta mucho más modesta: la de que los genes, así como la cultura y el ambiente, contribuyen a la conformación de la condición humana. Tal como escribió Dawkins, « El reduccionismo, en el sentido de “la suma de las partes”, es obviamente una tontería que no se va a plasmar en las publicaciones de ningún verdadero biólogo » .

Además, el determinismo cultural puede ser tan perjudicial para la libertad humana como su contrapartida genética. Implica que, en vez de ser prisioneros de nuestros genes, lo somos de nuestros padres, nuestros profesores y nuestras sociedades. Quienes crecen en una situación de pobreza siempre van a estar desfavorecidos, mientras que quienes se desarrollan en una situación de privilegio, van a mantenerla. En este mismo sentido, se podría atribuir a las « madres nevera » el autismo de sus hijos y a las familias excesivamente protectoras los problemas de relación entre adultos. Esta visión es tan desoladora como la hipótesis de que todos estos rasgos se heredan a través de nuestros genes. Ciertamente, tiene poco que ver con la justicia social.

Cronología:

Siglo XVII: John Locke (1632-1704) introduce formalmente la teoría de la « página en blanco »

Principios del siglo XX: Los trabajos de B. F. Skinner (1904-1990) y de Franz Boas (1858-1942) popularizan el modelo del desarrollo humano en función de las ciencias sociales

1928: Margaret Mead (1901-1978) publica *Adolescencia, sexo y cultura en Samoa*

1975: E. O. Wilson (nacido en 1929) ve boicoteada sus conferencia tras publicar *Sociobiología: la nueva síntesis*

1984: Steven Rose (nacido en 1938), Leon Kamin (nacido en 1928) y Richard Lewontin (nacido en 1929) publican *No está en los genes: racismo, genética e ideología*

La idea en síntesis: la cultura es importante, pero no lo es todo

Francis Galton: « La expresión “naturaleza y cultura” (*nature and nurture*) es un juego de palabras útil debido a que separa bajo dos epígrafes completamente distintos los innumerables elementos que constituyen la personalidad» .

Según Próspero, su amo, el monstruo Calibán era « un demonio, un puro demonio sobre cuya herencia la educación nunca pudo influir» . Sin embargo, unas pocas décadas antes de que Shakespeare escribiera *La tempestad*, san Ignacio de Loyola había fundado la orden jesuita cuya famosa máxima era: « Dame al niño hasta que cumpla siete años y te mostraré al hombre» . El debate acerca de las contribuciones relativas de la herencia y la experiencia o la cultura a la condición humana tiene raíces históricas profundas.

Tal como hemos visto, este debate adquirió una fuerte carga política en la era de la genética. En un lado, los que defendían las explicaciones genéticas para la psicología humana, y en el otro, los que creían que la psicología podía ser modelada por la cultura. Sarah Blaffer Hrdy, antropóloga que defendía la psicología evolutiva, llegó incluso a bromear señalando que estamos programados genéticamente para que nuestra naturaleza se oponga a nuestra cultura.

Sin embargo, estas dos concepciones de la naturaleza humana no están tan alejadas como se ha supuesto. Son pocos o ninguno los miembros de la « escuela de la naturaleza» verdaderamente deterministas de lo genético que consideren que todos los rasgos humanos se pueden cartografiar en los tripletes del ADN. De la misma forma, a pesar de que el determinismo cultural es más frecuente, la mayor parte de los críticos de las teorías genéticas argumenta que se ha exagerado la importancia de los genes, no que sea inexistente. Así, el conocimiento cada vez mayor de la forma de actuación de los genes deja claro que es imposible separar las dos tendencias.

Una enfermedad genética y ambiental En 1934, el médico noruego Asbjörn Fölling comenzó a tratar a dos hermanos que habían parecido normales en el momento del nacimiento, pero en los que pronto se estableció el diagnóstico de retraso mental. Fölling efectuó pruebas en la orina que demostraron el exceso del aminoácido fenilalanina. Había descubierto la causa del retraso mental de estos niños: una enfermedad hereditaria denominada fenilcetonuria.

Los fenilcetonúricos presentan dos copias de un gen recesivo, por lo que no

pueden elaborar la enzima denominada fenilalanina hidroxilasa (FAH). En consecuencia, no pueden convertir la fenilalanina en tirosina, lo que conlleva el desequilibrio químico que altera el desarrollo cerebral. Sin embargo, si se detecta con la rapidez suficiente, los lactantes fenilcetonúricos pueden comenzar a recibir una dieta con contenido bajo en fenilalanina que incluye la retirada de la leche materna, y luego restricciones en carne, productos lácteos y legumbres, lo que permite reducir las lesiones cerebrales y facilitar el desarrollo normal de los pacientes.

La causa de la fenilcetonuria implica elementos de la naturaleza y de la cultura. Ni el genotipo ni la dieta podrían dar lugar por sí mismos al retraso mental: la enfermedad sólo aparece cuando se combinan las alteraciones de ambos elementos. En la actualidad se realizan pruebas a todos los recién nacidos para detectar la mutación, de manera que es posible prevenir las alteraciones cerebrales antes de que se produzcan.

¿Qué ambientes tienen importancia?

Dado que son pocos los atributos psicológicos determinados completamente por la genética, el ambiente debe de ser importante. Sin embargo, ¿qué factores ambientales son los más relevantes? Podríamos asumir que el ambiente familiar es primordial, pero excepto en los casos de abandono o maltrato, no suele ser lo habitual.

La psicóloga norteamericana Judith Rich Harris ha demostrado que el ambiente familiar que comparten los niños influye muy poco sobre la mayor parte de los aspectos de su desarrollo: lo que tiene realmente importancia son sus amigos. Así, estos niños tienen más posibilidades de compartir las actitudes sociales y los rasgos de personalidad de sus compañeros y amigos, que no los de sus padres.

Los padres pueden enseñar a sus hijos habilidades como tocar el piano, pero no modificar sus aptitudes innatas para la música. Es obvio que los padres influyen en la felicidad de sus hijos, pero esto no configura necesariamente sus perspectivas acerca de la vida.

Estudios sobre gemelos En el estudio de los gemelos se han demostrado efectos de combinación similares. Los gemelos idénticos o monocigóticos comparten todo su ADN y no muestran un ligamiento genético más estrecho que el que puedan tener con algún otro hermano. Sin embargo, ambos tipos de gemelos comparten el útero, la familia y el entorno cultural. Las comparaciones entre

ambos tipos pueden así determinar hasta qué punto es importante la herencia.

En lo que se refiere a una amplia gama de rasgos, incluyendo el cociente intelectual (CI), los indicadores de la personalidad como la extraversión y la tendencia a la neurosis, e incluso a la homosexualidad, la religiosidad y el conservadurismo político, los gemelos idénticos se parecen entre sí mucho más que los gemelos dicigóticos. Este dato indica que los genes deben influir en estos aspectos de la personalidad.

La genética de las aptitudes

En la interacción entre naturaleza y cultura, hay a menudo una similitud con el dilema de «el huevo y la gallina». Vamos a considerar como ejemplo las aptitudes deportivas. Si un niño ha heredado genes que le procuran músculos de contracción rápida, fuertes y una buena capacidad pulmonar, es muy probable que pueda ser un velocista mejor que muchos de sus compañeros. En consecuencia, posiblemente va a disfrutar del deporte, va a atraer la atención del entrenador del colegio, va a formar parte del equipo de los 100 metros y entrenará para incrementar todavía más su velocidad. Busca un ambiente que sea adecuado para sus genes.

Posiblemente podríamos decir algo similar de otras aptitudes como la inteligencia y la música. Los genes podrían no influir en la inteligencia por sí mismos, sino a través de la creación de una aptitud para el aprendizaje, de manera que el niño permaneciera concentrado en clase y pasara su tiempo

En cualquier caso, la concordancia entre los gemelos idénticos no suele ser nunca del 100%; por ejemplo, sus puntuaciones del CI tienden a presentar una similitud de aproximadamente el 70% en comparación con el 50% entre los gemelos dicigóticos. Esto demuestra que, por definición, la herencia no puede ser el único factor implicado: si lo fuera, los gemelos idénticos serían absolutamente idénticos en todo. En lo que se refiere a la mayor parte de los rasgos humanos, no son correctas las hipótesis extremas de la cultura ni de la naturaleza.

El estudio de la cohorte Dunedin Más sorprendentes han sido los estudios de Avshalom Caspi y Terrie Moffitt relativos a una cohorte de niños nacidos entre 1972 y 1973 en Dunedin, Nueva Zelanda, con registro de los detalles de sus experiencias vitales y con evaluación de su ADN. Los resultados han echado por tierra la dicotomía naturaleza-cultura.

En primer lugar, Moffitt y Caspi estudiaron un gen denominado MAOA, que posee dos variantes o alelos. Los niños con uno de estos alelos mostraban mayor probabilidad de presentar un comportamiento antisocial, pero sólo si además eran maltratados durante su niñez. Cuando se criaban en familias equilibradas, el alelo «de riesgo» no se manifestaba. No era un gen indicador de criminalidad y no implicaba ninguna forma de determinismo, genético o ambiental. Para llegar a ser potencialmente

libre en la biblioteca.

peligrosa, una variante genética debe ser activada por una influencia ambiental.

El gen de la molécula transportadora de la serotonina, 5HTT, también posee dos alelos y sabemos que está relacionado con el estado de ánimo. Moffitt y Caspi observaron que las personas con uno de estos alelos tenían una probabilidad 2,5 veces mayor de sufrir depresión clínica que las que poseían el otro alelo; sin embargo, de nuevo, la depresión clínica sólo aparecía en circunstancias concretas (pérdida del empleo, divorcio o desaparición de un ser querido), e incluso en estas situaciones lo que se observa es un aumento del riesgo, no un determinismo. Cuando los entornos de estos individuos son felices, sus genes no establecen ninguna diferencia.

Moffitt y Caspi también observaron que una versión de un gen denominado COMT puede incrementar el riesgo de esquizofrenia si los portadores también fuman marihuana durante la adolescencia. Su descubrimiento más reciente ha sido el de que los niños alimentados al pecho materno presentan en promedio un CI superior al de los niños que no lo son, pero únicamente si tienen además un perfil genético concreto. La minoría que carece de dicho perfil no recibe una influencia negativa sobre su inteligencia.

Todo ello lo que demuestra es la esterilidad de la controversia entre naturaleza y cultura. La naturaleza actúa a través de la cultura y la cultura a través de la naturaleza; el objetivo de ambas es el de modelar nuestras personalidades, actitudes, salud y comportamiento.

Cronología:

1934: Asbjörn Fölling (1888-1973) identifica la fenilcetonuria

1953: Descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN

2001: Publicación de los primeros bocetos del genoma humano

2002: El estudio de la cohorte Dunedin demuestra las contribuciones genéticas y ambientales en múltiples efectos sobre la salud y el comportamiento

«Durante al menos un siglo, la argumentación sobre la inteligencia ha versado sobre la naturaleza frente a la cultura. Ahora nos estamos dando cuenta de que trabajan juntas.»

Terrie Moffitt

La idea en síntesis: los genes y el ambiente trabajan juntos

GENES Y ENFERMEDAD

18 Enfermedades genéticas

Michael Rutter: « La mayor parte de la gente corriente, e incluso muchos médicos, todavía piensan en términos de “genes para” cada enfermedad. Sin embargo, tales genes son la excepción más que la regla » .

Cuando los genes aparecen en las noticias, lo más frecuente es que sea en el contexto de la enfermedad. Los titulares proclaman de manera regular el descubrimiento de los « genes del Alzheimer », los « genes del cáncer de mama » e incluso de los « genes de la obesidad ». Sabemos que el gen relacionado con la enfermedad de Huntington se localiza en el cromosoma 4 y que el correspondiente a la anemia drepanocítica lo hace en el cromosoma 11.

Sin embargo, tal como ha señalado el redactor científico Matt Ridley, es un error parecido al de definir al corazón por el infarto o al páncreas por la diabetes. En realidad, no hay nada que se corresponda con los « genes de una enfermedad ». El así denominado « gen de la enfermedad de Huntington » no sólo lo portan quienes sufre esta dolencia neurológica devastadora. Lo poseemos todos. Lo que ocurre es que los pacientes que padecen la enfermedad de Huntington portan una variante del gen que ha experimentado una mutación destructiva. Por decirlo así, estas personas tienen un « gen patológico » .

Muchos de los genes descritos como correspondientes a esta o aquella enfermedad carecen incluso de capacidad determinista. Por ejemplo, los genes BRCA1 y BRCA2 están tan estrechamente relacionados con el cáncer de mama que muchas veces se denominan « genes del cáncer de mama ». Las mujeres portadoras de estos genes mutados muestran un riesgo de carcinoma de mama de hasta el 80%. Sin embargo, por definición, este dato indica que al menos el 20% de las portadoras no va a sufrirlo. Los genes de este tipo pertenecen al grupo de penetrancia incompleta; es decir, influyen en la aparición de una enfermedad, pero no la causan de manera invariable.

Herencia simple y compleja Por supuesto, algunas mutaciones inducen inevitablemente la aparición de la enfermedad. Si una persona hereda numerosas repeticiones del triplete CAG en un gen concreto, padecerá la enfermedad de Huntington. El número de repeticiones nos puede decir incluso la edad a la que posiblemente se inicie la enfermedad con el cuadro clínico de temblores, labilidad emocional y alteraciones neurológicas, un proceso que causa la muerte del paciente. En promedio, los pacientes con 40 tripletes van a permanecer sanos hasta los 59 años de edad; sin embargo, en los pacientes con 50 repeticiones, la

enfermedad hace su aparición poco antes de que cumplan los 30 años.

La enfermedad de Huntington es uno de los casos en los que hay realmente un determinismo genético. Los portadores de las mutaciones sólo pueden escapar de su efecto si la ciencia llega a desarrollar alguna forma de tratamiento o bien si fallecen a cualquier otra causa. Hay más de 200 enfermedades de este tipo que, en general, se transmiten mediante mecanismos hereditarios mendelianos convencionales. En estos procesos hay una sencilla equiparación entre genotipo y fenotipo, entre mutación y enfermedad.

Algunas enfermedades como la de Huntington y el cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis, son autosómicas (los genes que las codifican se localizan en cromosomas no sexuales) y dominantes (la herencia de una sola copia del gen es suficiente para causar la enfermedad). Otras enfermedades como la fibrosis quística y la anemia drepanocítica, son autosómicas recesivas.

Autismo

Incluso en los casos de enfermedades médicas en las que influye la herencia, puede ser extraordinariamente difícil determinar los genes responsables de su aparición. Por ejemplo, sabemos, a partir de estudios en gemelos y en familiares, que el autismo es una enfermedad con un componente hereditario destacado, lo que indica la implicación de los genes. Sin embargo, a pesar de años de investigación, todavía no ha sido posible descubrir los genes que predisponen para su aparición.

Este hecho sugiere o bien que no existen «genes del autismo», sino que las posibilidades de que aparezca esta enfermedad son mayores o menores en función del efecto de docenas o incluso centenares de variantes genéticas normales (cada una de las cuales da lugar por sí misma a un efecto de intensidad muy pequeña), o bien que el autismo se debe a mutaciones espontáneas muy infrecuentes y específicas para los individuos o sus familias. Más detalles en el capítulo 50.

En estas últimas sólo las personas «homocigotas» (es decir, que poseen dos copias del alelo anómalo) expresan las manifestaciones clínicas, mientras que los portadores «heterocigotos» (que poseen una copia del gen patológico) no llegan a sufrir la enfermedad. También están las enfermedades en las que el gen causante se localiza en el cromosoma X, como la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne, y que afectan con mayor frecuencia a niños de sexo

masculino.

Las causas frecuentes de enfermedad y muerte en los países desarrollados, como la cardiopatía, la diabetes y la mayor parte de los cánceres, están influidas por la herencia pero no muestran una relación unívoca con una mutación concreta.

Tal como ocurre con los genes BRCA, un gen anómalo puede inducir un efecto de consecuencias importantes, pero no inevitable. Lo más habitual es que haya docenas de genes que se combinan para hacer que una persona muestre una susceptibilidad mayor a una enfermedad específica. De manera aislada, estas variantes genéticas son virtualmente inocuas. Cuando se agrupan, explican por qué en algunas familias hay una elevada incidencia de hipertensión, mientras que en otras aparecen numerosos casos de cáncer.

¿Por qué sobreviven los genes relacionados con enfermedades? Dado que los genes patológicos como los que causan la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística son tan perjudiciales, podríamos esperar que la evolución los hubiera eliminado. ¿Cómo se las han arreglado para alcanzar el lugar que ocupan en el acervo genético humano?

«Todos poseemos el gen del síndrome de Wolff-Hirschhorn, excepto — irónicamente — las personas que sufren el síndrome de Wolff-Hirschhorn.»

Matt Ridley

En ocasiones, la respuesta es simplemente la mala suerte. Una mutación espontánea en el óvulo o el espermatozoide del cual procede una persona puede ocasionar efectos catastróficos, sobre todo si afecta a un gen clave. Las enfermedades causadas por repeticiones genéticas extra, como la enfermedad de Huntington y el síndrome del cromosoma X frágil (que puede causar retraso mental), se deben con frecuencia a este mecanismo.

Otras mutaciones perjudiciales sobreviven tiempo después de que los portadores hayan tenido tiempo para criar a su descendencia. En estos casos, no se aplica la selección natural. Los individuos con estos defectos genéticos pueden tener tantos descendientes como los que no los padecen. En los trastornos genéticos recesivos se han propagado debido a que las personas portadoras de tan sólo una copia de un gen mutado pueden presentar algún tipo de ventaja. Por ejemplo, la posesión de una sola copia del gen que causa la anemia depreanocítica confiere resistencia a la malaria. Los efectos beneficiosos evolutivos del estado de heterocigoto pueden compensar los costes de la aparición de unos pocos niños homocigotos que sufren de pleno esta enfermedad incapacitante.

Cáncer y diabetes: otro ejemplo de intercambio de efectos genéticos?

La anemia drepanocítica no es la única enfermedad en la que hay un intercambio de efectos genéticos. La situación puede ser similar en la diabetes tipo 2 (de inicio en el adulto) y en algunos tumores malignos, tras el descubrimiento de ciertas variantes que parecen incrementar el riesgo de una de estas enfermedades al tiempo que reducen las posibilidades de padecer la otra.

Es posible que estos genes influyan en la tasa de división celular. Las variantes que la estimulan pueden tener un carácter protector frente a la diabetes debido a que incrementan la regeneración de las células beta del páncreas, que producen insulina; sin embargo, la elevación en la tasa de la división celular también puede aumentar las posibilidades de un crecimiento descontrolado de las células con aparición de cáncer. Por su parte, las variantes que reducen la tasa de proliferación celular actúan en el sentido contrario.

En lo que se refiere a las enfermedades complejas como la cardiopatía, hay muchos genes contribuyentes y la situación vuelve a ser diferente. Las variantes que incrementan ligeramente el riesgo no se contemplan en absoluto como genes de enfermedad. Son variantes frecuentes que dan lugar a efectos múltiples y que en el lenguaje médico se denominan pleótropas (que significa «influencias múltiples»). Estas influencias pueden ser positivas y negativas, lo que explica la amplia propagación de dichas variantes en el acervo genético.

Los genes no son nunca «genes de enfermedad» y, además, la mayoría de las enfermedades más habituales no están relacionadas con genes perjudiciales, sino que están influidas por el efecto de genes completamente normales que actúan de manera conjunta con el ambiente.

Cronología:

1865: Mendel presenta las leyes de la herencia

1993: Descubrimiento de la mutación de la enfermedad de Huntington

1995: Descubrimiento de las mutaciones BRCA1 y BRCA2

2001: Finalización del primer boceto del genoma humano

La idea en síntesis: no hay genes «de» las enfermedades

19 Descubrimiento de genes

Mark McCarthy, Universidad de Oxford: « Estamos descubriendo que, para una enfermedad dada, el número de genes con efectos importantes es realmente cero o bien, como mucho, uno o dos. Lo que ocurre es una especie de “goteo” de genes con participación, quizá de cinco a diez de ellos que inducen efectos modestos de aproximadamente el 10-20%, así como otros muchos cientos de genes cuyos efectos son incluso menores» .

A finales de la década de 1970, Nancy Wexler inició la investigación de la mutación genética que causa la enfermedad de Huntington. La madre y los tíos de Wexler la sufrían, y sabía que tenía una probabilidad del 50% de haberla heredado. Suponía que la localización del defecto genético permitiría a las personas en su situación descubrir con antelación si eran portadoras de una sentencia de muerte genética, además de facilitar el descubrimiento de un tratamiento.

Tras averiguar que en Venezuela había un clan familiar que mostraba una incidencia elevada de la enfermedad de Huntington, Wexler viajó a lago Maracaibo en 1979 para obtener muestras de sangre de más de 500 personas. Después Jim Gusella, su colaborador, realizó los análisis genéticos. Hacia 1983 se descubrió que el problema se localizaba en el brazo corto del cromosoma 4. Sin embargo, todavía tuvo que transcurrir otra década para la identificación de un gen que elabora una proteína denominada huntingtina.

El descubrimiento de este gen en 1993 constituyó uno de los mayores éxitos de la genética de las enfermedades. El proyecto duró 14 años, y aunque su resultado posibilitó diseñar una prueba diagnóstica, no ha permitido todavía diseñar un tratamiento. La mutación causante de la enfermedad de Huntington da lugar a un efecto catastrófico y se transmite de manera autosómica dominante a través de un mecanismo mendeliano simple, lo que indica que el gen portador tendría que haber sido uno de los de descubrimiento más sencillo.

Análisis de ligamiento genético El gen que da lugar a la producción de la huntingtina se identificó mediante la técnica de análisis de ligamiento genético, hasta hace poco tiempo el método más eficaz para definir cómo influyen las variaciones genéticas en la enfermedad. Esta técnica se fundamenta en el hecho de que los genes que mantienen una proximidad física entre sí en los cromosomas tienden a transmitirse de manera conjunta, en función del efecto de

recombinación (véase el capítulo 6).

En primer lugar, los científicos seleccionan un cierto número de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), es decir, secuencias de ADN que varían en una sola letra, como si fueran una especie de marcadores que se disponen a intervalos apropiados en el código genético. Después, buscan estos marcadores

«Hemos entrado en la nueva era de la genética a gran escala, algo impensable hace sólo unos pocos años.»

Peter Donnelly

en las personas pertenecientes a grupos familiares con una enfermedad hereditaria, como la de Huntington. Si el marcador específico aparece siempre en las personas que padecen la enfermedad, pero no en las sanas, debe estar situado en la proximidad de la mutación responsable, lo que finalmente puede facilitar su identificación y secuenciación. Dado que los miembros de una familia comparten la mayor parte de su ADN, sólo es necesario evaluar unos pocos cientos de marcadores en varias docenas de personas para alcanzar el resultado.

Sin embargo, esta técnica sólo se puede aplicar con facilidad en enfermedades causadas por mutaciones que dan lugar a efectos de gran intensidad, como la de Huntington o las del gen BRCA1 (véase el capítulo 18). Para detectar influencias genéticas más sutiles es necesario estudiar un número mucho mayor de personas. Lo elevado de estas cifras obliga a examinar a grupos de personas con una vinculación menos estrecha que la del grupo familiar y que comparten un porcentaje menor de su ADN. A su vez, esto implica el análisis de cientos de miles de marcadores genéticos para conseguir una relación estadística lo suficientemente sólida como para que se pueda detectar un gen, proceso poco viable por caro y costoso en términos de tiempo.

Asociación genómica En la actualidad, dos nuevas herramientas han transformado la genética de las enfermedades. La primera es la técnica de micromatrics o «chips genéticos» (véase el recuadro), que permite evaluar el ADN de una persona a través del análisis simultáneo de un millón de variaciones genéticas. La segunda, HapMap (*haplotype map*), es una gráfica que permite determinar cuáles son los segmentos del genoma (denominados haplotipos) que se transmiten juntos.

La nueva técnica, denominada asociación genómica completa, se inicia con el establecimiento del mapa de haplotipos (HapMap) a partir del cual los científicos seleccionan 500.000 SNP como marcadores de cada bloque. Después, se utilizan chips genéticos para detectarlos en grupos de miles de personas que sufren una enfermedad concreta (p. ej., la diabetes tipo 2) y también en un número similar de controles sanos. Cualquier marcador significativamente más frecuente se investiga con mayor detalle para definir las partes del genoma asociadas a un riesgo mayor o menor.

Este método puede revelar resultados inesperados. Si una variante incrementa el riesgo de una enfermedad en más de un 20%, la técnica de asociación genómica completa la va a detectar aunque nunca se haya sospechado este efecto. Por ejemplo, una variante de un gen denominado FTO da lugar a la fusión de los dedos de los miembros posteriores en el ratón. En 2007, uno de los primeros estudios de asociación genómica completa de mayor envergadura (del Wellcome Trust Case Control Consortium [CCC]) demostró que, en las personas, este gen predispone ligeramente a la obesidad.

Chips genéticos

Los proyectos de investigación como el del CCC no habrían sido posibles sin el desarrollo de micromatrices de ADN o de «chips genéticos». Estos chips contienen hasta un millón de puntos microscópicos de ADN, cada uno de los cuales presenta la configuración de un SNP concreto. Cuando disponemos el ADN que queremos estudiar sobre este chip, cualquier secuencia presente se va a unir al punto microscópico correspondiente de ADN del chip. Estos chips se pueden utilizar para la evaluación de cientos de miles de marcadores genéticos al mismo tiempo, y muestran los SNP que posee la persona en estudio.

A principios de 2007, la ciencia poseía muy pocos conocimientos de las variantes genéticas más frecuentes que influyen en las enfermedades. Sin embargo, en la primavera de 2008 los más de cien estudios de asociación genómica completa que estaban en marcha comenzaron a dar frutos. El CCC ha definido una serie de genes relacionados con la cardiopatía, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el trastorno bipolar y las dos formas de la diabetes mellitus, así como los relacionados con la obesidad y la estatura. Otros equipos de investigación han localizado variantes que influyen en el cáncer de mama, el cáncer prostático, el infarto miocárdico y la esclerosis múltiple.

El proyecto de los 1.000 genomas

Una de las siguientes fases en el proceso de descubrimiento de genes que pueden influir en nuestra salud es una iniciativa internacional para cartografiar los genomas completos de más de 1.000 personas, un proyecto factible gracias a la tecnología de secuenciación. Los resultados de este proyecto van a permitir a los científicos localizar y

catalogar todas las variantes genéticas únicas que posee al menos una persona de cada cien. Funcionará, de hecho, como un índice genómico. Cuando un SNP marcador sugiera que una parte del genoma se relaciona con una enfermedad, los genetistas podrán detectar de inmediato todas las variantes razonablemente frecuentes en la vecindad del cromosoma, con objeto de determinar si alguna de ellas es responsable del efecto.

Todas estas variantes inducen por sí mismas efectos de pequeña intensidad, incrementando el riesgo entre un 10 y un 70%. Sin embargo, cuando se contemplan junto con otras variantes, sus efectos combinados pueden ser considerables. Además, son extremadamente frecuentes: las variantes identificadas por el CCC se observan en el 5-40% de las personas de raza blanca. Dado que las enfermedades en las que influyen son frecuentes, sus efectos repercuten en cientos de millones de individuos.

De pronto, la genética está alcanzando un nivel distinto. De una ciencia limitada a la detección de mutaciones con consecuencias devastadoras, pero que afectaban a muy pocas personas, en la actualidad se están detectando variantes que tienen un impacto más limitado pero que se relacionan con las enfermedades médicas más frecuentes. En este sentido, podríamos hablar de una democratización del genoma.

Cronología:

1976: Nancy Wexler (nacida en 1945) comienza a investigar la mutación de la enfermedad de Huntington

1993: El equipo de Wexler identifica la mutación del gen productor de la proteína huntingtina, localizado en el cromosoma 4

2001: Finalización de los primeros bocetos del genoma humano

2005: La finalización del Proyecto HapMap hace que la asociación genómica completa se convierta en una herramienta de investigación viable

2007: Publicación de la primera oleada de estudios de asociación genómica completa

La idea en síntesis: las variantes genéticas comunes pueden influir en la enfermedad

Mike Stratton, director del Proyecto Genoma Cáncer (Cancer Genome Project), 2000: « Me sorprendería enormemente si, en el transcurso de 20 años, el tratamiento del cáncer no se hubiera transformado por completo» » .

Aunque la mayor parte de las enfermedades comunes se debe a interacciones complejas entre la herencia y el ambiente que nos rodea (los productos de la naturaleza a través de la cultura), hay una afección en la que la genética es siempre el fundamento. Más que una enfermedad es un grupo de más de 200, el cáncer. Los tumores malignos cerebrales y mamarios, los carcinomas pulmonares y hepáticos, los melanomas cutáneos y las leucemias sanguíneas comparten una característica: son, en última instancia, enfermedades de nuestros genes.

Este hecho podría parecer sorprendente si tenemos en cuenta que el cáncer se considera una enfermedad ambiental. Las relaciones entre la exposición y el melanoma, entre el virus del papiloma humano y el cáncer del cuello uterino, entre el asbesto (amianto) y el mesotelioma, o entre el tabaquismo y cualquier cáncer que podamos imaginar, constituyen una evidencia de que el ambiente puede contribuir a la aparición de tumores malignos. Sin embargo, todos actúan básicamente a través del mismo mecanismo: modifican el ADN.

El cáncer es el resultado de un fallo genético Cada vez que una célula se divide, es necesario que copie su ADN. Se ha estimado que durante la vida de una persona se producen más de 100 billones de divisiones celulares.

En los tejidos sanos, la división celular es controlada por señales genéticas que aseguran que tenga lugar cuando es adecuado. El cáncer se desarrolla cuando la división celular empieza a descontrolarse. En todos los casos, el elemento desencadenante es un error en la copia durante la división celular, a menudo en una única letra del ADN. Muchos de los errores de este tipo son inocuos y no alteran la función del genoma; sin embargo, cuando una mutación afecta a un punto concreto, el resultado puede ser desastroso.

Oncogenes y genes de supresión tumoral Los errores genéticos que inician el cáncer pueden ser hereditarios o adquiridos por la exposición a productos químicos carcinógenos o a la radiación. Sin embargo, para desencadenar el proceso destructivo de un tumor, estos errores deben producirse en dos categorías genéricas de genes. La primera de ellas es la constituida por los oncogenes, es

decir, genes cuya alteración hace que las células adquieran propiedades nuevas que las malignicen. La segunda categoría son los genes de supresión tumoral, cuyo trabajo es el de detectar las mutaciones en los oncogenes para conseguir que las células malignas se autodestruyan.

Los genes de supresión tumoral eliminan la mayor parte de las células con mutaciones en los oncogenes, y «se suicidan» mediante un proceso denominado apoptosis. Sin embargo, una célula que presente mutaciones en ambos tipos de genes (oncogenes y genes de supresión tumoral) puede escapar a esta forma de muerte programada y convertirse en cancerosa, aunque para ello es necesaria la alteración secuencial de muchos genes distintos. Después, la célula se divide de forma incontrolada y transmite el legado genético mutante a su progenie, que prolifera para formar un tejido extraño y agresivo que finalmente puede metastatizar, dañar órganos y causar la muerte.

Telómeros

Otro dato que pone en relación la genética con el cáncer es el correspondiente a los segmentos repetitivos de ADN localizados en los extremos de cada cromosoma y que se denominan telómeros; estos segmentos inducen un efecto protector ante la pérdida de información genética. Sin los telómeros, algunos genes importantes se alterarían cada vez que se divide una célula debido a las dificultades del ADN para copiarse en el extremo de los cromosomas. Los telómeros evitan esta lesión a expensas de un pequeño acortamiento en cada división celular, de manera que, cuando desaparecen por completo, la célula suele morir. La pérdida de los telómeros es una de las principales causas del envejecimiento.

Las células cancerosas crecen de manera descontrolada porque, entre otros motivos, la mayoría puede copiar sus telómeros debido a mutaciones que les permiten elaborar la enzima telomerasa. Esta enzima facilita la división celular incontrolada pero, al mismo tiempo, sugiere una estrategia médica de ataque. En la actualidad, se han iniciado varios ensayos clínicos para evaluar el efecto de los fármacos inhibidores de la telomerasa.

Muchos de los oncogenes están implicados en tumores que se localizan en zonas muy distintas del cuerpo. Así, las mutaciones en el gen BRAF son habituales en los melanomas malignos (que a menudo se deben al efecto de la luz ultravioleta) y en el cáncer colónico. Se observan alteraciones en los mismos

genes de supresión tumoral; por ejemplo, el gen p53 aparece mutado en casi la mitad de todos los tumores malignos del ser humano. La mayor parte de las mutaciones hereditarias también afectan a los genes de supresión tumoral, como los genes BRCA1 y BRCA2. Estos defectos incrementan el riesgo de cáncer a lo largo de toda la vida, al reducir a sólo uno el número de acontecimientos genéticos que debe experimentar una célula para iniciar el camino de la malignización.

Tratamientos genéticos Para el tratamiento del cáncer es necesario erradicar las células genéticamente alteradas que lo causan, bien mediante su destrucción con fármacos o radiación, bien a través de su eliminación quirúrgica. Todos estos métodos pueden dar lugar a efectos adversos terribles: las intervenciones quirúrgicas como la mastectomía pueden causar desfiguración, la quimioterapia y la radioterapia provocan, respectivamente, intoxicación y quemaduras en los tejidos sanos al mismo tiempo que en los tejidos tumorales que pretende eliminar...

«Imagino que, en el futuro, las máquinas que leen las secuencias genéticas de los cánceres serán más importantes que los propios oncólogos.»

Richard Marais, Institute of Cancer Research

Hoy día, estas terapias están siendo sustituidas por «armas inteligentes» y la genética es el camino a seguir. Si fuera posible caracterizar con precisión las mutaciones genéticas que dan lugar a un cáncer concreto, también sería posible actuar sobre ellas con fármacos. Un ejemplo destacado es el trastuzumab (Herceptin®), un medicamento que se prescribe en pacientes cuyos tumores mamarios muestran mutaciones en el gen de un receptor denominado HER-2. El fármaco se une a este receptor, destruyendo el cáncer. El trastuzumab puede reducir a la mitad la tasa de recidiva, pero solamente entre las pacientes cuyo cáncer es genéticamente susceptible a éste; en el resto no produce ningún efecto. Si este fármaco hubiera sido evaluado en la población general, en lugar de en un grupo concreto de pacientes, nunca habría llegado a superar la fase de experimentación clínica.

Éste es el futuro del tratamiento del cáncer, y el proyecto denominado International Cancer Genome Consortium debería ayudar a alcanzarlo. Esta iniciativa, con un presupuesto de 100.000 millones de dólares, persigue la identificación de todas las mutaciones responsables de 50 tipos frecuentes de cáncer. Después, podrían ser tratados no tanto en función de su localización en el cuerpo, como de la constitución genética de las células que los forman. Es posible que pronto dejemos de hablar de cáncer intestinal o gástrico y que pasemos a hablar de tumores con positividad para BRAF o para p53.

Mike Stratton, del Wellcome Trust Sanger Institute, uno de los directores del proyecto Cancer Genome Consortium, ya está empezando a desarrollar estrategias terapéuticas en función de este concepto. Su equipo investiga la forma

con la que 1.000 líneas celulares cancerosas (cada una de ellas con mutaciones conocidas) responden a 400 medicamentos distintos. El objetivo es determinar si algunos de estos fármacos son eficaces frente a los tumores cuyas células muestran un perfil concreto de ADN, pero no frente a los demás tumores.

Otro efecto beneficioso de la genómica del cáncer podría ser el refinamiento de la quimioterapia para la elaboración de fármacos que incidan en los objetivos del ADN en las células cancerosas, pero no en los tejidos sanos. También sería posible evitar la lesión de las células reproductoras de un paciente, que son especialmente vulnerables a los tratamientos actuales del cáncer.

La paradoja del cáncer A pesar de que tanto la esperanza como la calidad de vida han mejorado significativamente en los países occidentales, las tasas de cáncer siguen aumentando. Entre 1979 y 2003, la incidencia de cáncer en Reino Unido se incrementó en un 8% en los hombres y en un 26% en las mujeres. A menudo esta tendencia se ha atribuido a la polución o a otros factores ambientales, pero su causa principal es realmente el éxito de la medicina moderna.

Los antibióticos, las medidas de saneamiento e higiene, la mejora de la nutrición y otros avances en la salud pública han hecho que disminuya drásticamente el número de personas que fallecen en su juventud a consecuencia de enfermedades infecciosas; sin embargo, el incremento de la esperanza de vida hace que se acumulen las alteraciones del ADN hasta el punto en el que pueden dar lugar a la aparición de tumores. La naturaleza genética del cáncer explica esta aparente paradoja de la medicina. A medida que nos desembarazamos de otros enemigos, muchas personas viven el tiempo suficiente como para desarrollar un cáncer. El reto en este momento es conseguir que se convierta en una enfermedad crónica, algo en lo que la genética va a tener una relevancia máxima.

Cronología:

1953: Descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN

1971: Richard Nixon declara la « guerra contra el cáncer »

1986: Renato Dulbecco propone la secuenciación del genoma humano para mejorar los conocimientos acerca del cáncer

2003: El Proyecto Genoma Cáncer establece la relación entre el gen BRAF y el melanoma maligno

2008: Presentación del International Cancer Genome Consortium

La idea en síntesis: el cáncer es una enfermedad de los genes

21 Supermicroorganismos

Jared Diamond: « Las enfermedades representan la evolución en curso y los microorganismos se adaptan a sus nuevos huéspedes vectores a través de los mecanismos de la selección natural» .

No todas las enfermedades tienen un origen genético, pero como ha señalado el premio Nobel Paul Berg, todas las enfermedades son hasta cierto punto genéticas. Las enfermedades infecciosas como la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la tuberculosis y la gripe, no se deben a alteraciones del ADN (tal como ocurre con los tumores) ni tampoco a mutaciones mendelianas importantes (como la fibrosis quística). Sin embargo, los genes de los microorganismos patógenos y los de sus huéspedes humanos son clave para que virus, bacterias y parásitos causen enfermedades en el ser humano.

Los linfocitos T y los anticuerpos elaborados por el sistema inmunitario están influidos por nuestra constitución genética; las variaciones pueden hacer que mostremos una susceptibilidad mayor o menor a ciertas enfermedades. Las personas con grupo sanguíneo O (un rasgo determinado genéticamente) son menos vulnerables a la malaria, mientras que quienes presentan otros genotipos pueden mostrar una susceptibilidad menor a la infección por el VIH.

Los genes también controlan cómo los microorganismos patógenos atacan al cuerpo y esquivan el sistema inmunitario; además, influyen en el efecto de los medicamentos y las vacunas que utiliza la medicina para reforzarlo. Asimismo, los genes explican por qué algunas cepas del virus de la gripe nos afectan de manera leve, mientras que otras son capaces de causar millones de muertes, o cómo las nuevas enfermedades pueden afectar a grupos de población enteros y por qué los medicamentos que inducían efectos terapéuticos adecuados pierden gradualmente su efectividad.

Evolución y enfermedad Cuando Cristóbal Colón llegó al Nuevo Mundo en 1492, se estima que en todo el continente había 50 millones de habitantes. Sin embargo, a mediados del siglo XVII la población indígena era de 6-8 millones de personas. Ciertamente, hubo víctimas del genocidio que llevaron a cabo los invasores; aunque, los asesinos más temidos fueron las enfermedades que llevaron consigo los conquistadores.

Durante siglos, los nativos del Viejo Mundo habían convivido con los virus de la viruela y el sarampión, así como con los microorganismos causantes del tifus

y de la fiebre amarilla. Habían desarrollado un cierto grado de resistencia: la selección natural había favorecido la persistencia ante estas infecciones. Por el contrario, los indígenas americanos carecían de estimulación antigénica previa. Su ambiente libre del virus de la viruela no habían fomentado la aparición de mutaciones aleatorias que les otorgaran resistencia. Por ello, cuando llegó el virus, no hubo nada que lo contuviera. El científico Jared Diamond ha narrado en *Armas, gérmenes y acero: breve historia de la humanidad en los últimos trece mil años* que las enfermedades que llevaron los españoles consigo tuvieron, en lo relativo a la rápida conquista del continente, al menos la misma importancia que su tecnología.

Un proceso similar explica cómo las nuevas enfermedades infecciosas han saltado la barrera entre las especies animales y el ser humano. El VIH causa el sida, y se considera que, en su origen, infectaba a los chimpancés; durante las décadas de 1960 o 1970 pasó al ser humano, posiblemente cuando un cazador de animales salvajes recibió una mordedura. Aunque esta infección era inocua en los chimpancés, los humanos carecían de defensas genéticas. En poco tiempo, el virus desarrolló nuevas mutaciones que le permitieron propagarse de persona a persona, causando desde entonces el fallecimiento de al menos 2,5 millones de personas cada año.

Eludiendo nuestras defensas Con el paso del tiempo, algunas personas desarrollarán resistencia al VIH, de la misma forma que algunos individuos han desarrollado mecanismos de defensa ante la viruela o la malaria. Sin embargo, el largo ciclo vital del ser humano hace que sean necesarios varios siglos para que estos rasgos se manifiesten en mutaciones y, después, se propaguen a todo el acervo. Los microorganismos patógenos no tienen este problema: la increíble velocidad con la que se reproducen las bacterias y los virus les concede una ventaja enorme sobre sus huéspedes. Dicho de forma sencilla, pueden evolucionar con una rapidez mucho mayor de la que podemos hacerlo nosotros y, así, evitar las armas que utilizamos para combatirlos.

La introducción de los antibióticos a mediados del siglo XX dio lugar a toda una revolución en el control de las enfermedades infecciosas. La penicilina y la estreptomycin permitieron tratar con éxito amenazas como la tuberculosis y la meningitis. Los antibióticos se convirtieron en algo tan corriente que, en ocasiones, eran denominados simplemente medicinas; incluso hoy en día, muchos pacientes se sienten un tanto decepcionados cuando los médicos no les prescriben antibióticos.

Sin embargo, las bacterias se multiplican con tal rapidez que sus genomas apenas sí permanecen sin modificarse. Cada una de las miles de millones de divisiones celulares que experimenta a diario una colonia representa una oportunidad para que se produzca una mutación que otorgue un cierto grado de resistencia a los antibióticos. La resistencia también se puede propagar a través

de otro mecanismo, dado que las bacterias donan genes de inmunidad a sus vecinas a través del intercambio de pequeños paquetes portátiles de ADN llamadas plásmidos.

De esta manera se originan los denominados supermicroorganismos. La mayor parte de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) es resistente a todos los antibióticos de la familia de las penicilinas. Las infecciones causadas por esta bacteria, antes consideradas de tratamiento sencillo, producen en la actualidad cerca de 1.600 fallecimientos anuales en el Reino Unido. La tuberculosis resistente a múltiples antibióticos afecta anualmente a 500.000 personas en todo el mundo. Y virus, como el VIH, y parásitos como *Plasmodium falciparum* (causante de la malaria) también pueden adquirir inmunidad a los medicamentos.

Medicina genética La humanidad puede carecer de la capacidad para evolucionar con la misma rapidez que sus enemigos microscópicos, pero dispone de otras armas. Mediante el estudio de los genomas de los microorganismos patógenos es posible diseñar medicamentos nuevos a partir de una posición de ventaja. Por ejemplo, el descubrimiento de que el VIH necesita una enzima denominada transcriptasa inversa para reproducirse dio lugar a fármacos inhibidores como la zidovudina (AZT), que puede prevenir durante decenios la aparición de las manifestaciones clínicas floridas del sida.

El estudio genético del virus de la gripe nos ha aportado los inhibidores de la neuraminidasa, que son medicamentos (como el oseltamivir [Tamiflu®]) que interfieren con una proteína clave que el virus necesita para introducirse en las células. En la actualidad, se han secuenciado los genomas de la malaria, la tuberculosis, la peste y la fiebre tifoidea, así como de microorganismos como las clamidias y SARM, lo que va a permitir que los científicos determinen los genes objetivo esenciales sobre los que actuarán los nuevos medicamentos. Incluso identificar los genes que favorecen la resistencia a los antibióticos, lo que podría facilitar su inhibición y recuperar así la efectividad anterior de fármacos. Es posible que la ventaja genética de los microorganismos patógenos no dure demasiado.

La evolución de la virulencia

Los nuevos patógenos son a menudo extremadamente virulentos y causan una mortalidad elevada debido a que sus huéspedes, carentes de estimulación inmunológica previa, tienen poca resistencia. Sin embargo, con el paso del tiempo su gravedad se reduce, y no sólo porque la evolución ayuda gradualmente al ser humano a defenderse. La letalidad extrema también puede ser nociva para el

ajuste adaptativo de los microorganismos.

Si un virus o una bacteria mata con demasiada rapidez a su huésped, antes de que tenga la posibilidad de infectar a otro, también muere junto con toda su progenie. Así, la selección natural favorece a las cepas que causan alteraciones de grado menor en los organismos a los que atacan, dado que son las que tienen más posibilidades de propagarse.

Ésta puede ser la razón por la que muchas enfermedades pierden su virulencia con el paso del tiempo. Por ejemplo, la sífilis dio lugar a una elevada tasa de mortalidad cuando apareció en Europa en el siglo XVI. Sin embargo, a pesar de que sigue siendo una enfermedad grave, no suele causar la muerte de los pacientes. Las nuevas cepas del virus de la gripe parecen seguir el mismo camino. El virus de la gripe aviar H5N1 es en la actualidad extremadamente letal y ha causado el fallecimiento de más del 60% de las personas a las que ha infectado, pero los científicos han señalado que esta tasa de mortalidad se reducirá sustancialmente si el virus desarrolla mutaciones que faciliten su transmisión de persona a persona.

En cualquier caso, esta tendencia no es inevitable. Si un microorganismo acelera el fallecimiento del huésped mediante los síntomas que le ayudan a diseminarse, como los estornudos, la hemorragia o la diarrea, puede seguir siendo intensamente letal.

Cronología:

Siglos XV y XVI: Los microorganismos trasladados desde Europa hasta el continente americano dan lugar a la devastación de las poblaciones nativas

1928: Descubrimiento de la penicilina

1961: Identificación inicial de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

2001: Secuenciación del genoma de SARM

La idea en síntesis: todas las enfermedades son genéticas

SEXO, HISTORIA Y COMPORTAMIENTO

22 Genética comportamental

Nuffield Council on Bioethics: « Sería una imprudencia asumir que la genética no va a poder ayudar a determinar los grados de culpa, incluso si la cuestión tipo “todo o nada” de la responsabilidad no se ve afectada por los factores genéticos en sí mismos» .

Sabemos bien que ciertos comportamientos y rasgos de la personalidad aparecen en el seno familiar. Las personas cuyos padres son religiosos tienen una mayor probabilidad de ser practicantes, mientras que las que se crían en hogares de izquierdas tienen más posibilidades de votar a partidos de esta misma corriente política.

La sabiduría popular tiende a atribuir estas tendencias a la educación: la forma en que el niño contempla la vida está modelada por la de sus padres. Sin embargo, esta conclusión es demasiado simple. Por supuesto, los niños comparten con sus padres un entorno en el hogar que pueden influir en el desarrollo personal; pero no es todo lo que se comparte: los niños también heredan la mitad del ADN de cada progenitor, y la genética comportamental ha demostrado que este factor puede tener igual o mayor relevancia que la educación.

Experimentos naturales Naturaleza y cultura son contribuciones extraordinariamente difíciles de separar cuando estudiamos a los grupos familiares, dado que ninguna de ellas puede explicar los rasgos compartidos, desde la espiritualidad hasta el rencor. La separación entre los niños y sus padres para realizar experimentos controlados es contraria a toda norma ética y, por ello, este tipo de investigación sólo se puede fundamentar en experimentos naturales. Como vimos en el capítulo 17, los gemelos monocigóticos comparten tanto el ambiente de su hogar como todo su ADN, mientras que los gemelos dicigóticos comparten el mismo entorno en el hogar pero sólo la mitad de sus genes. Por tanto, las comparaciones entre ambos tipos de gemelos nos pueden aclarar muchos aspectos. En lo que se refiere a los rasgos influidos por la genética, los gemelos idénticos son más parecidos entre sí. También son útiles, en este sentido, los estudios en niños adoptados, que suelen parecerse más a sus familias biológicas que a las adoptivas.

La genética no sólo influye en características físicas como la estatura y la obesidad; hay otros aspectos que también son, al menos parcialmente, hereditarios: la inteligencia, el comportamiento antisocial, las conductas de

riesgo, las religiosidad, las tendencias políticas y los cinco grandes rasgos de la personalidad: neuroticismo, introversión/extraversión, deseo de agradar, escrupulosidad y actitud abierta a la experiencia.

Heredabilidad Estos efectos pueden cuantificarse mediante técnicas estadísticas que permiten calcular índices de heredabilidad. Dichos índices se expresan en porcentajes o decimales, y es fácil que puedan ser malinterpretados. Cuando los especialistas en genética comportamental señalan que un rasgo (p. ej., la búsqueda de sensaciones fuertes) tiene una heredabilidad del 60%, no quieren decir que en una persona dada se pueda atribuir a sus genes el 60% de su aptitud para hacer *puenting*; ni que, de cada 100 personas a las que les gustan los deportes extremos, 60 hayan heredado esta pasión al tiempo que 40 la han aprendido. Quiere decir que el 60% de las diferencias que observamos entre las actitudes que manifiestan las personas respecto al riesgo dependen de la variación heredada.

Por tanto, afirmar que un rasgo es heredable sólo tiene significación a nivel de población general; no nos dice nada acerca de la forma precisa con la que la genética ha influido en una persona concreta. En algunos individuos, los genes serán el factor más destacado, mientras que en otros el elemento de mayor importancia lo constituirán las experiencias formativas. Los cocientes de heredabilidad reflejan un promedio. A menos que su valor sea 0 (p. ej., el lenguaje que hablamos) o 1 (p. ej., en la enfermedad de Huntington), estarán implicados tanto la naturaleza como el ambiente.

La consideración de que los hallazgos sobre la heredabilidad implican un determinismo genético es una idea equivocada. En todo caso, si es cierto lo contrario: la mayor parte de los cocientes de heredabilidad referentes al comportamiento y a la personalidad

Estatura

Uno de los escollos a los que ha de hacer frente la genética comportamental queda bien ilustrado por un rasgo que no es comportamental y en el que ciertamente están implicados los genes: la estatura. Se ha estimado que un 90% de las diferencias en la estatura de los individuos refleja la variación genética, y hasta el momento se ha identificado la participación de 20 genes. A pesar de que los factores ambientales —como la nutrición— son importantes, la influencia genética tiene un gran peso.

Sin embargo, nadie en su sano juicio diría que la estatura debería evaluarse mediante pruebas genéticas. En todos los casos vamos a obtener una información más precisa si medimos a las personas. Lo mismo ocurre con las demás características hereditarias, como la personalidad, la inteligencia o la agresividad. En los casos en que es posible evaluar fiablemente el fenotipo, el genotipo contribuyente suele ser irrelevante a efectos prácticos.

oscilan entre 0,3 y 0,7, lo que deja un margen bien amplio a las influencias del ambiente.

¿Son los gemelos un buen modelo?

Los estudios en gemelos representan algo así como la «columna vertebral» de la genética comportamental, aunque se ha cuestionado el valor de sus resultados. Los críticos señalan que los gemelos pueden ser distintos de los individuos que no tienen hermanos gemelos y que, por tanto, pueden no ser representativos de la sociedad en su conjunto. Los padres también podrían tratar de manera más parecida a los gemelos monocigóticos que a los dicigóticos.

Los investigadores que han llevado a cabo estudios con gemelos suelen desestimar estas cuestiones y no las consideran importantes. Hay pocas pruebas que indiquen que los gemelos son muy distintos de quienes no tienen hermanos gemelos. Por otra parte, cuando los padres consideran erróneamente que los gemelos idénticos no son monocigóticos, siguen siendo más parecidos entre sí que los gemelos dicigóticos.

Rompecabezas éticos La mayor parte de las veces, este tipo de investigaciones tienen una finalidad adecuada. Si fuéramos capaces de determinar hasta qué punto está implicada la genética en las dificultades para la lectura o en el comportamiento antisocial, podríamos identificar los genes (o los factores ambientales) que desempeñan una función en ellos y desarrollar medicamentos o programas sociales para remediarlos. Sin embargo, el conocimiento sobre los efectos de la genética en el comportamiento también puede abrir un territorio ético plagado de dificultades.

En 1991, Stephen Mobley cometió un robo en un establecimiento de Domino's Pizza, en Oakwood, Georgia, y disparó al gerente, John Collins. Fue declarado culpable del asesinato y condenado a muerte, pero sus abogados apelaron que su cliente pertenecía a una antigua estirpe de criminales violentos y era portador de una mutación genética que se había relacionado con un comportamiento similar en una familia holandesa. Los abogados defensores argumentaron que los genes de Mobley eran los responsables de su comportamiento y que, en consecuencia, se debería conmutar su sentencia.

La apelación fue rechazada y Mobley ejecutado en 2005. La mayor parte de los científicos considera que esta afirmación era engañosa y que la posible

relación entre la mutación atribuida a los genes de Mobley y el comportamiento violento está lejos de ser sólida.

Es poco probable que las pruebas genéticas lleguen a representar alguna vez un buen argumento de defensa: los genes pueden predisponer a las personas a mostrar diversos patrones de comportamiento, pero no constituyen una causa inevitable. No obstante, también se ha señalado que se podría considerar un atenuante, de manera similar a lo que ocurre con los trastornos psiquiátricos. En la reunión más reciente del Nuffield Council on Bioethics británico, se ha propuesto que la genética podría tener utilidad para «facilitar la determinación del grado de culpa».

Hay otras posibilidades más siniestras. El perfil genético se podría utilizar para identificar a aquellas personas cuyos genes aumentan las posibilidades de que se conviertan en delincuentes, como ocurre en la película *Minority Report*. Estas técnicas también se podrían aplicar en los colegios para seleccionar a los alumnos genéticamente superdotados, de manera que recibieran clases especiales, o bien para evaluar las solicitudes de trabajo con el objetivo de detectar las aptitudes heredadas para tareas concretas.

No obstante, este tipo de aplicaciones estarían fundamentadas en un malentendido: la genética comportamental es probabilística, no determinista, y se aplica a grupos de población y no a individuos. Así, el uso de esta información para prejuzgar a las personas constituiría una vulneración flagrante de su libertad.

«La genética comportamental no puede abordar los comportamientos excesivamente complejos ni los genéricos, como la bondad o la maldad. No hay datos que demuestren la existencia de genes que predisponen a la bondad o la maldad; cualquier dato de este tipo tendría tal debilidad que [sólo] se podría aplicar a una minoría de casos.»

Philip Zimbardo, psicólogo de la Universidad de Stanford

Cronología:

Finales del siglo XIX: Francis Galton estudia el fundamento hereditario del comportamiento

1953: Descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN

Década de 1970: El movimiento de la sociobiología propone la existencia de influencias evolutivas en el comportamiento humano

Finales del siglo XX: En un estudio con gemelos, se demuestra la existencia de influencias hereditarias sobre múltiples rasgos comportamentales y de la personalidad.

1995: Stephen Mobley apela su condena por asesinato en función de su perfil genético

La idea en síntesis: la heredabilidad no es determinista

23 Inteligencia

Robert Plomin: « IGF2R *no* es el gen de la genialidad. Ni siquiera *es* el gen de la inteligencia general; como mucho, es uno de tantos » .

Todo el mundo sabe que el de inteligencia no es un concepto uniforme. Hay genios de las matemáticas que tienen dificultades enormes para expresarse con un lenguaje fluido, y maestros de la literatura que lo único que pueden hacer con los números son las operaciones más sencillas, personas aparentemente inteligentes que pueden parecer carentes de sentido común.

Sin embargo, a pesar de esta gran variación, la mayor parte de las personas acepta la noción de una inteligencia genérica y con solapamiento en muchas áreas. Ya en 1904, el psicólogo inglés Charles Spearman observó que los cursos escolares infantiles tendían a agruparse en las diferentes materias: un alumno con puntuaciones elevadas en matemáticas también solía estar en el grupo de las puntuaciones más altas en la clase de lengua. Spearman atribuyó este hecho a la existencia de una inteligencia general que denominó « g » .

Los hallazgos de Spearman están apoyados por los resultados obtenidos en los tests utilizados para determinar el cociente intelectual (CI). A pesar de que estos tests pueden cuantificar diversas habilidades intelectuales, como la rapidez verbal y de pensamiento, o los razonamientos numérico y espacial, los resultados individuales en estas áreas tienden a correlacionarse. Se ha cuestionado la precisión de la evaluación del CI, pero algunas de las diferencias detectadas en las capacidades mentales de las personas parecen explicarse por el factor « g » .

La inteligencia también parece tener un componente hereditario importante. En los estudios con gemelos y con niños adoptados, se ha observado que una proporción significativa de la variación en el factor « g » (entre el 50 y el 70%) se puede atribuir a la genética. Al igual que ocurre con el resto de los órganos, el ADN también influye en el desarrollo del cerebro. Sin embargo, debido a que las primeras valoraciones de la inteligencia las llevaron a cabo defensores de la eugenesia como Francis Galton, este vínculo sigue siendo controvertido.

Genes de la inteligencia Aunque la genética comportamental demuestra que la inteligencia es un rasgo heredable, no nos dice nada acerca de los genes implicados. Para identificarlos, los científicos deben utilizar las técnicas comparativas que se han descrito en el capítulo 19 y que generalmente se usan para el estudio de las enfermedades.

Cada año, los niños norteamericanos superdotados y con puntuaciones

promedio de alrededor de 160 en el CI son invitados a participar en un campamento de verano en Iowa. Robert Plomin, del Institute of Psychiatry londinense, pensó que este grupo podía constituir un recurso extraordinario para la investigación genética y obtuvo el permiso para evaluar el ADN de 50 participantes. Después, comparó las muestras con el ADN de 50 niños de edad y contexto social similares que no acudían a ese campamento.

En el conjunto de los más de 1.800 marcadores genéticos estudiados, destacó especialmente uno: un gen localizado en el cromosoma 6 que se denominaba IGF2R. Entre los niños inteligentes había una variación concreta que era significativamente más frecuente. ¿Era quizá IGF2R un gen relacionado con la inteligencia?

Heredabilidad cambiante

Una asunción frecuente respecto a los efectos genéticos en los rasgos comportamentales, como la inteligencia, es la de que su influencia disminuye con la edad, a medida que la educación y las experiencias vitales adquieren más importancia. Sin embargo, sucede todo lo contrario. Hay abundantes pruebas que indican que los genes adquieren una significación mayor (no menor) en nuestra personalidad a medida que envejecemos.

¿Cómo puede ocurrir? Parece que, cuando somos niños, estamos muy influidos por nuestra familia y por el entorno escolar, y actuamos y planteamos logros en función de ellos. Sin embargo, a medida que crecemos, adquirimos una libertad cada vez mayor para actuar y alcanzar logros que vienen determinados por la naturaleza y el temperamento individuales. Somos capaces de rechazar las presiones sociales creadas por los demás cuando nos damos cuenta de que no nos convienen.

Plomin señaló que, en el caso de que fuera posible reproducir los resultados (algo que no ocurrió), este gen sólo sería uno de los muchos que influyen en la inteligencia. En el cerebro se expresa al menos la mitad de los 21.500 genes humanos y cualquiera de ellos podría ser perfectamente capaz de influir en el desarrollo mental. Cualquier efecto inducido por IGF2R sería una contribución pequeña al conjunto final y explicaría sólo una mínima parte de la influencia genética sobre el factor « g ».

En un estudio realizado en 7.000 niños de 7 años de edad, Plomin demostró la relación de seis genes con el CI, pero el efecto de cada uno de ellos era tan

pequeño que casi no se podía cuantificar. Los más potentes de estos genes sólo explicaron el 0,4% de la variación en la inteligencia, e incluso la combinación de estos seis genes no eran responsable de más del 1%. Además, son probablemente los genes que ejercen una mayor influencia sobre el CI: si hubiera otros cuyos efectos fueran más intensos, ya habrían sido localizados.

El efecto Flynn Por supuesto, el CI no es un parámetro perfecto para evaluar la inteligencia. Los primeros tests presentaban especificidad cultural y los individuos de ciertos grupos sociales o raciales obtenían puntuaciones bajas debido a que carecían de los conocimientos generales necesarios para completarlos. Las versiones modernas evitan en gran medida este escollo, pero sus resultados son problemáticos debido a otra razón: las puntuaciones promedio aumentan de manera constante, al menos en los países desarrollados.

Este fenómeno se denomina efecto Flynn en reconocimiento al académico neozelandés James Flynn, que fue el primero en identificarlo. A menudo se utiliza para poner en duda la posibilidad de que los genes contribuyan de manera notable a la inteligencia. Los críticos argumentan que, si la inteligencia estuviera determinada genéticamente, las puntuaciones del CI se mantendrían estables. Entonces, o bien los tests no son fiables (en cuyo caso todo este campo de investigación sería defectuoso), o bien la inteligencia es el producto de los factores ambientales, que pueden cambiar con una rapidez mucho mayor que los genes.

Los tests utilizados para evaluar el CI muestran una tendencia al error, pero no por ello carecen de valor. Predicen el rendimiento escolar con independencia del contexto familiar y también ofrecen una medida de la inteligencia, si bien tosca. En cualquier caso, el efecto Flynn no necesita refutar la hipótesis genética. Ni siquiera el especialista en genética comportamental más combativo diría que la inteligencia no está afectada por la cultura: por definición, su heredabilidad del 0,5-0,7 significa que el ambiente está relacionado.

Nadie pondría en duda que la estatura está influida por los genes: es uno de los rasgos humanos con mayor carga hereditaria, con un 90% de variación atribuible al ADN. Sin embargo, en los países desarrollados la estatura media ha aumentado en cerca de 1 cm por decenio entre 1920 y 1970. Esta modificación se debe a factores ambientales, como las mejoras en la nutrición y en la asistencia sanitaria: la escala temporal es demasiado corta como para que esté implicada la evolución genética. Incluso en las situaciones en las que los efectos genéticos son potentes, todavía queda lugar para una variación ambiental sustancial.

El efecto Flynn sugiere que algo similar está ocurriendo con la inteligencia. En efecto, dado que la inteligencia muestra una heredabilidad inferior a la de la estatura, la influencia ambiental es mayor. Las mejoras en la dieta y en la educación, la importancia cada vez más notable de la tecnología y los cambios

en la estructura familiar y en el mercado laboral son factores que pueden estar afectando al desarrollo mental. Pero este hecho no excluye la marcada influencia de los genes.

ASPM

Sabemos que un gen denominado ASPM está implicado en el crecimiento cerebral. Su tamaño se relaciona con el número de neuronas del cerebro adulto de diferentes especies, de manera que es mayor en el ser humano que en el ratón, y mayor en el ratón que en la mosca de la fruta. Cuando el gen ASPM se altera, el resultado es una microcefalia, un trastorno que detiene el crecimiento del cerebro.

Bruce Lahn, de la Universidad de Chicago, ha descubierto que hace aproximadamente 5.800 años apareció un nuevo alelo del gen ASPM humano y que desde entonces se ha propagado con rapidez, un claro indicio de que ofrece una ventaja selectiva. Dado que esta variante comenzó a proliferar aproximadamente al mismo tiempo que la humanidad desarrollaba la agricultura, se asentaba en ciudades y comenzaba a utilizar el lenguaje escrito, se ha propuesto que esta ventaja podría estar relacionada con la inteligencia.

Hasta el momento, los resultados no apoyan esta posibilidad: los perfiles del gen ASPM no parecen influir en las puntuaciones del CI, aunque se ha propuesto que este gen se relaciona con el grado de competencia en el uso de lenguajes tonales como el chino. En cualquier caso, es totalmente factible que otros genotipos de evolución reciente sí hayan influido en la inteligencia.

Cronología:

Finales del siglo XIX: Francis Galton estudia la herencia en lo relativo a la inteligencia

1904: Charles Spearman (1863-1945) propone la idea de una inteligencia general, que denominó « g »

Década de 1980: Los resultados obtenidos en los estudios en gemelos y en niños adoptados sugieren una influencia genética sobre el CI

1984: James Flynn (nacido en 1934) identifica la tendencia al incremento del CI

1998: Descubrimiento de un posible vínculo entre el CI y el gen IGF2R

La idea en síntesis: los genes influyen en la inteligencia

Richard Lewontin: « La clasificación en razas carece de valor social y tiene un carácter destructivo de las relaciones sociales y humanas. Dado que en la actualidad esta clasificación parece carecer de cualquier tipo de significación genética o taxonómica, mantenerla no tiene ninguna justificación» .

En el otoño de 2007, James Watson ofreció una entrevista en la que se declaró « intrínsecamente pesimista acerca de las perspectivas de África » . Señaló que las políticas de desarrollo estaban fundamentadas en la idea de que los africanos eran tan inteligentes como los occidentales, « a pesar de que todos los estudios al respecto indican que no es así » . Al tiempo que esperaba que todo el mundo fuera igual, « las personas que tienen que tratar con trabajadores de raza negra saben que esto no es cierto » .

La sugerencia de Watson de que existen diferencias raciales hereditarias respecto a la inteligencia desató una acalorada controversia. Los científicos atacaron los puntos de vista de Watson señalando que se basaban en prejuicios y no en pruebas. Se le anularon las invitaciones para dar conferencias, fue suspendido de su puesto académico y se jubiló poco tiempo después de este escándalo.

En cualquier caso, ¿por qué estas observaciones y comentarios resultaron tan virulentos? Sabemos que la inteligencia es heredable y es posible que ciertos grupos raciales hayan evolucionado hasta adquirir capacidades promedio distintas. ¿Es posible que esta figura legendaria de la genética hubiera sido injustamente vilipendiada por expresar opiniones que eran políticamente incorrectas aunque científicamente válidas?

Raza e inteligencia Este punto de vista era muy común en el siglo XIX: en *El origen del hombre* Charles Darwin señaló que las características mentales de las razas humanas son « muy diferentes; principalmente en lo que se refiere a los aspectos emocionales, pero también —en parte— a sus facultades intelectuales » . A lo largo de las décadas de 1960 y 1970, el estudio del CI reveló que los distintos grupos raciales no mostraban resultados uniformes. En Estados Unidos, las personas de origen africano obtenían puntuaciones inferiores a las de raza blanca, mientras que las de origen asiático y los judíos ashkenazi presentaban puntuaciones mayores.

La posibilidad de que esta variación pudiera ser innata se formuló en la obra

The Bell Curve, publicada en 1994 por Richard Herrnstein y Charles Murray. Investigadores como Richard Lynn y Philippe Rushton han señalado que las diferencias naturales en el CI podrían explicar las desigualdades a nivel mundial, que es lo que había expresado previamente Watson respecto a África. Henry Harpending, de la Universidad de Utah, ha propuesto que la inteligencia de los judíos ashkenazi puede estar relacionada con la historia de persecución de los judíos y con sus actividades tradicionales como comerciantes y prestamistas.

Aptitudes deportivas

En 1980, un hombre de raza blanca, Allan Wells, ganó por última vez la prueba olímpica de los 100 metros lisos, cuando una situación de boicot en Estados Unidos hizo que no pudieran competir los velocistas de raza negra. Los deportistas negros también estaban bien representados en los equipos de élite de fútbol americano y baloncesto. Esta situación ha dado lugar a una percepción generalizada de que las personas de raza negra poseen una ventaja genética en deportes que requieren velocidad y potencia.

Esta suposición podría ser correcta: hay genes (como ACTN3) que influyen en la proporción de fibras musculares de contracción rápida, que son las que permiten alcanzar la fuerza explosiva, aunque no hay muchas pruebas de que varíen en número según la raza. Los logros deportivos conseguidos por las personas de raza negra también podrían reflejar las circunstancias sociales o las tradiciones culturales, que guían a las personas de orígenes étnicos distintos hacia diferentes deportes.

El deporte también ilustra las limitaciones de las categorías raciales tradicionales. Tal como señaló Jon Entine en su libro *Taboo*, publicado en 2000, las carreras de velocidad suelen estar dominadas por deportistas de origen africano occidental, mientras que los africanos del este y del norte destacan en las carreras de media y larga distancia. Raza y color de piel son cosas distintas.

En cualquier caso, la evidencia en apoyo de estas ideas es débil. A pesar de que las variaciones raciales en las puntuaciones del CI son reales, se podrían explicar fácilmente por factores socioeconómicos. Hay datos que demuestran que los norteamericanos de origen africano están eliminando la laguna correspondiente a su CI, a medida que mejoran sus condiciones de vida. La

hipótesis relativa a la inteligencia de los judíos ashkenazi es interesante, pero carece de datos objetivos de apoyo. El hecho de que la inteligencia esté influida por los genes no implica en modo alguno que estos genes varíen en abundancia según la raza. Cualquier propuesta en este sentido debe ser considerada una conjetura, no un hecho.

¿Es el concepto de raza científicamente significativo? En 1962, el biólogo norteamericano Richard Lewontin argumentó que el concepto de raza carecía de valor social y de significación científica, y que la cartografía del genoma humano había convencido a muchas personas de que él tenía razón. Cada persona comparte entre el 99,7 y el 99,9% de su ADN con el resto de las personas del planeta. Las pequeñas variaciones que hacen que cada individuo sea único también difieren más entre las personas que pertenecen a un mismo grupo racial que entre las que forman parte de dos grupos raciales distintos. Los genes de un africano tienen a menudo más similitudes con los de personas de raza blanca u origen chino que con los de otro africano.

De todas formas, la discriminación racial seguiría siendo injusta incluso si la ciencia hubiera encontrado diferencias notables entre los grupos de población. No obstante, la sugerencia de que el de raza sea un concepto biológicamente carente de significación va demasiado lejos. A pesar de que el color de la piel es un marcador inadecuado de la ascendencia y que muestra grandes variaciones en grupos a los que denominamos «negros», «blancos» o «asiáticos», es posible determinar ascendencias definidas de manera más estrecha a partir de los genomas individuales.

Evolución del color de la piel

El *Homo sapiens* se originó en África y probablemente los primeros seres humanos tuvieron una piel oscura. Entonces, ¿por qué hay tantas razas de piel clara? Una explicación es que, en su momento, fue una adaptación a la vida en latitudes mayores. Las concentraciones elevadas del pigmento melanina protegen la piel de la lesión provocada por la luz ultravioleta de los rayos solares, que pueden causar cáncer. Sin embargo, la melanina también inhibe la producción de vitamina D cuando los rayos solares no son muy intensos.

A medida que las personas migraron hacia latitudes norte respecto al ecuador, la selección natural pudo haber favorecido a las que tenían una piel más clara debido a que en esas latitudes el cáncer era un peligro menos amenazante que la falta de vitamina D. Esta posibilidad está apoyada por el hecho de que las personas que viven

en las zonas del norte de Europa y América muestran una incidencia mayor de raquitismo, una enfermedad ósea causada por la deficiencia de vitamina D. En estudios recientes se ha identificado un gen, denominado *sic245a5*, que puede contribuir al color de la piel.

Algunos grupos raciales muestran una incidencia mayor de enfermedades concretas. La anemia drepanocítica es más frecuente entre las personas de origen africano y mediterráneo; la esclerosis múltiple muestra una prevalencia mayor en la raza blanca, y la enfermedad de Tay-Sachs afecta predominantemente a los judíos ashkenazi (véase el capítulo 39). Estos datos pueden ser útiles para el diagnóstico, aunque los médicos no deben descartar enfermedades solamente por el hecho de que un paciente pertenezca a un grupo racial «equivocado».

El concepto de raza también puede tener utilidad para predecir las respuestas a medicamentos concretos. El antipsicótico clozapina tiene más posibilidades de causar efectos adversos graves entre las personas de origen africano y caribeño, mientras que el fármaco cardíaco BiDil® (isosorbida dinitrato más hidralazina hidrocloreuro) sólo ha sido aprobado para su administración a los norteamericanos de raza negra. En ninguno de estos casos es importante el color de la piel, pero a menudo este rasgo se hereda junto con otros genes aún desconocidos que influyen en la metabolización de los medicamentos.

Los haplotipos (los bloques en los cuales se hereda el ADN) también varían en función de la raza, y este conocimiento es clave para la identificación de los genes que causan enfermedades. El Proyecto HapMap, comentado en el capítulo 19, incluye cuatro grupos raciales (europeos, nigerianos yoruba, chinos han y japoneses), de manera que la investigación genética puede cubrir grupos de población diferentes.

La diversidad genética es mayor dentro y entre los individuos de cada raza, que entre los diferentes grupos raciales; por otra parte, no hay nada en el genoma humano que justifique la discriminación racial. Clasificar a los individuos en función de las características promedio de los grupos a los que pertenecen siempre es incorrecto; sin embargo, también lo es inferir de ello que la diversidad genética en las poblaciones carece de toda importancia.

Cronología:

1871: En *El origen del hombre* Charles Darwin sugiere la existencia de diferencias raciales en el comportamiento

1972: Richard Lewontin propone que la raza es un concepto carente de significación biológica

1994: Herrnstein y Murray argumentan en *The Bell Curve* que entre los distintos

grupos raciales hay diferencias heredables en el CI promedio

2007: James Watson se jubila tras sus controvertidas declaraciones sobre la inteligencia de los africanos

La idea en síntesis: el concepto de raza no carece completamente de sentido

Chris Stringer, del Natural History Museum, Londres:
« Todos los hombres y mujeres somos africanos bajo
nuestra piel. Es tan sencillo como esto » .

Cuando Charles Darwin escribió *El origen del hombre* en 1871, el racismo científico estaba en pleno apogeo. Muchos intelectuales aceptaban que la humanidad no estaba compuesta por una sola especie, sino por varias, y las ideas de Darwin llevaron a algunos a la conclusión de que las personas de piel oscura habían quedado retrasadas en la evolución. La idea de que todos somos africanos habría sonado ridícula para las opiniones de la época. Sin embargo, esto es precisamente lo que propuso Darwin en su segundo gran libro. Dado que nuestros parientes animales más cercanos, los chimpancés y los gorilas, son nativos de África, Darwin señaló que lo más probable era que ese origen fuera cierto también para nuestra propia especie, el *Homo sapiens*.

Realmente, fue una propuesta clarividente. Durante los 50 últimos años, los descubrimientos de fósiles han empezado a señalar el origen africano de la humanidad y, en la actualidad, esta hipótesis ha sido plenamente confirmada a través de la investigación genética. El ADN ha demostrado que todas las personas están estrechamente relacionadas entre sí y que son mucho más parecidas que diferentes; también ha permitido identificar algunos de los aspectos biológicos idiosincrásicos que hacen que seamos humanos.

Fuera de África Muchos de los fósiles perteneciente a restos humanos, así como todos los fósiles de una antigüedad superior a aproximadamente 2 millones de años, han sido descubiertos en África. Fósiles como Lucy, el espécimen de *Australopithecus afarensis* desenterrado por Donald Johanson en Etiopía, en 1964, han disipado cualquier duda acerca de que los linajes del ser humano y del chimpancé se separaron en el sur del Sahara.

Sin embargo, la historia evolutiva más reciente del *Homo sapiens* no ha estado tan clara. Otras especies humanas, como el *Homo erectus* y el hombre de Neandertal, se habían extendido más allá de África mucho antes de que aparecieran los primeros seres humanos con las características anatómicas actuales, hace alrededor de 160.000 años; ambas hipótesis —la del origen africano y la del origen extraafricano— han competido para explicar el origen de nuestra especie.

La teoría del origen del ser humano « fuera de África » sostiene que nos convertimos en *Homo sapiens* de una sola vez y en África, y que —después—

migramos para desplazar a otras especies humanas que residían en otros continentes. En su lugar, el punto de vista multirregional señala que las poblaciones preexistentes de protohumanos se desarrollaron por separado, o que al menos se cruzaron con bandas de *Homo sapiens* errantes para dar origen a las razas modernas.

Los fósiles siempre han apoyado la hipótesis del origen « fuera de África », pero la genética ha aportado una evidencia decisiva. Mientras que la mayor parte de los cromosomas experimentan una reestructuración constante mediante la recombinación, este proceso no se aplica a los genes del cromosoma Y masculino ni tampoco a los genes del ADN mitocondrial (que se transmite de la madre a sus descendientes). Ambos elementos genéticos se heredan intactos, y con el paso del tiempo sólo varían a causa de mutaciones espontáneas.

¿Somos neandertales?

El lugar que ocupa el hombre de Neandertal en nuestro árbol familiar ha generado una gran controversia. ¿Murieron estos antiguos habitantes de Europa cuando el *Homo sapiens* alcanzó el continente, o bien fueron asimilados al menos parcialmente a través de los cruzamientos?

En la actualidad, se ha conseguido recuperar una cantidad suficiente de material genético de fósiles de Neandertal como para secuenciar el genoma de la especie y resolver esta controversia. El ser humano moderno no parece tener nada del ADN del hombre de Neandertal. Si alguno de nuestros ancestros se apareó con neandertales, su descendencia no sobrevivió lo suficiente como para contribuir al genoma humano, tal como lo conocemos hoy día.

Otro dato sorprendente que ha surgido del conocimiento del genoma del hombre de Neandertal es el hecho de que esta especie presentaba una versión del gen FOXP2 idéntica a la del ser humano moderno. Esto podría significar que los neandertales fueron capaces de desarrollar el lenguaje y que no eran los brutos que solamente emitían gruñidos como tan a menudo se les retrata en la cultura popular.

Dado que estas mutaciones aparecen con una frecuencia fija, el ADN de las personas vivas se puede utilizar para reconstruir su ascendencia. Por otra parte, la evolución del ADN del cromosoma Y y del ADN mitocondrial ha tenido lugar

exactamente tal y como predice la teoría del origen « fuera de África» . Incluso nos ha permitido cartografiar las rutas a través de las cuales el *Homo sapiens* pobló la Tierra.

Hay una evidencia adicional que procede de la diversidad genética. La teoría del origen « fuera de África» sugiere que hace aproximadamente 70.000 años había en el continente africano varios miles de personas, cuando un pequeño grupo atravesó el mar Rojo. Después, sus descendientes poblaron el resto del mundo. De esta manera, los no africanos deberían ser genéticamente más parecidos que los africanos, que proceden de un grupo de población más grande y más variado desde el principio.

¿Desaparición de la evolución humana?

Si los seres humanos somos el resultado de las bifurcaciones evolutivas, ¿podría transformarse el *Homo sapiens* en una especie distinta? En 2007 los resultados de los estudios de investigación dirigidos por el antropólogo norteamericano Henry Harpending indicaron que la respuesta podría ser afirmativa. Este investigador observó que las diferencias genéticas entre los grupos de población se habían ampliado a lo largo de los 10.000 últimos años. Si continuara esta tendencia, podría dar lugar a la aparición de dos o más especies nuevas.

Sin embargo, los estudios de Harpending evaluaron el mundo preindustrial, cuando los grupos raciales estaban separados generalmente por distancias demasiado grandes como para recorrerlas. Actualmente, el transporte aéreo y la globalización han roto muchas

De nuevo, éste es precisamente el patrón que revela el ADN. La diversidad genética es mucho mayor entre los propios africanos que entre los africanos y cualquier otro grupo racial, o incluso entre otros grupos raciales que parecen estar estrechamente relacionados. Desde el punto de vista genético, un finlandés se parece más a algunos africanos que a un sueco. La variabilidad del ADN humano disminuye al aumentar la distancia respecto a la tierra de origen: los aborígenes australianos y los indios americanos son las poblaciones menos diversas de todas. Las técnicas de reconstrucción genética son tan detalladas que sabemos incluso cuántas personas salieron de África en aquella primera oleada crítica: alrededor de 150.

¿Qué hace que seamos humanos? Es posible utilizar métodos similares para seguir con detalle la historia evolutiva de cualquier especie y para establecer relaciones genéticas entre ellas. Por ejemplo, la evidencia molecular demuestra que los parientes vivos más cercanos de las ballenas y los delfines son los hipopótamos. El ADN demuestra la realidad de la evolución con tanta seguridad como los fósiles. Las comparaciones genéticas también pueden definir algunos de los eventos evolutivos que pueden haber sido importantes para el

de las barreras geográficas, y la mayor parte de los biólogos que estudian la evolución considera que es muy improbable que aparezca un evento de separación de especie.

desarrollo de especies concretas. En nuestro caso, han puesto de relieve la existencia de al menos unos pocos genes que parecen influir en el hecho de que seamos humanos.

El gen FOXP2, comentado en el capítulo 13, es un ejemplo notable. Entre los mamíferos y los pájaros este gen muestra un

alto grado de conservación: su secuencia es casi con toda precisión la misma en las distintas especies, lo que generalmente significa que la función que desempeña es importante. En los ratones y los chimpancés, que compartieron un ancestro común al menos hace 75 millones de años, la proteína FOXP2 sólo difiere en un aminoácido.

El ser humano y el chimpancé se separaron hace mucho menos tiempo, aproximadamente 7 millones de años, a pesar de lo cual nuestra proteína FOXP2 difiere en dos aminoácidos respecto a la del chimpancé. En menos de una décima parte del tiempo evolutivo se han producido hasta el doble de mutaciones en los chimpancés y los ratones como especies separadas, un patrón que sugiere que la selección natural sigue funcionando con el objetivo de preservar los cambios útiles. En este caso, puede ser el lenguaje: las personas con mutaciones en el gen FOXP2 tienen dificultades importantes del habla. Estas mutaciones podrían explicar, en parte, una capacidad específica del ser humano.

Otro segmento del ADN, denominado HARI, muestra signos de una selección incluso más fina. Tiene una longitud de 118 pares de bases y en los 310 millones de años transcurridos desde que los chimpancés y los pollos compartían un ancestro común sólo se han modificado dos de ellos. Sin embargo, la secuencia del segmento HARI del ser humano muestra no menos de 18 diferencias con la del chimpancé. La rápida velocidad de evolución de este segmento ha llevado a los científicos a considerar que podría estar implicado en el tamaño del cerebro y en la inteligencia, que son los elementos diferenciales más llamativos entre el ser humano y el resto de los animales. El segmento HARI podría ser uno de los genes que hacen que seamos humanos.

Cronología:

Hace aprox. 7 millones de años: Separación entre el ser humano y el chimpancé

Hace aprox. 3,2 millones de años: Vivía Lucy, el ejemplo mejor conocido de *Australopithecus afarensis*

Hace aprox. 2 millones de años: El *Homo erectus* migró fuera de África

Hace aprox. 160.000 años: Aparición del *Homo sapiens* con las características

«Cuanto más te alejas de África, menos variación hay.»

**Marcus Feldman,
Universidad de Stanford**

anat6micas modernas

Hace aprox. 70.000 a6os: Migraci6n del *Homo sapiens* fuera de 6frica

La idea en s6ntesis: el ADN es un registro hist6rico

Spencer Wells, director del Proyecto Genographic: « El libro de historia más grande que se haya escrito nunca está oculto en nuestro ADN» .

Aunque la pertenencia a la comunidad judía se transmite por línea femenina, las tradiciones ortodoxa y conservadora otorgan un estatus especial a un grupo de hombres denominado *kohanim*. Según el libro del Éxodo, Dios otorgó el título de *kohen* a Aarón, el gran sacerdote hermano de Moisés; este título era un « cargo vitalicio » que sería transmitido a todos sus herederos por la línea masculina. Los miembros de esta casta de sacerdotes constituida por vía paterna desempeñan responsabilidades específicas en los oficios religiosos.

A mediados de la década de 1990, un médico canadiense, Karl Skorecki, perteneciente al grupo *kohanim*, se dio cuenta de que si todos ellos tenían un ancestro común (si bien de una antigüedad superior a los 3.000 años) también debían de compartir similitudes genéticas. El cromosoma Y (que contiene el segmento del ADN que determina el sexo masculino) se transmite de padre a hijo. Skorecki se preguntó si era posible que el cromosoma Y de Aarón se hubiera preservado en los *kohanim* actuales.

Para determinarlo, estableció contacto con Michael Hammer, un genetista de la Universidad de Arizona que estaba investigando el cromosoma Y, y juntos seleccionaron a 188 hombres judíos que proporcionaron una muestra de su ADN y también detalles de su ascendencia judía. Los resultados fueron extraordinarios: 97 de los 106 individuos que se identificaron como *kohanim* compartían un conjunto de seis marcadores genéticos en el cromosoma Y. La genética molecular había permitido confirmar una tradición genealógica.

Árboles de genes Desde entonces la genética se convirtió en un buen negocio. Decenas de compañías pueden estudiar en la actualidad el ADN para determinar nuestra ascendencia. Al menos en los hombres, el instrumento más útil para este estudio sigue siendo el cromosoma Y. Como vimos en el capítulo anterior, el ADN del cromosoma Y no sufre modificaciones debidas a la recombinación en cada nueva generación. De la misma manera que los apellidos anglosajones, este ADN deja la línea masculina más o menos intacta. Al evaluar su tasa de mutación, los científicos pueden agrupar a los hombres que comparten un ancestro masculino fallecido hace mucho tiempo.

Hay 18 clanes o « haplogrupos » genéricos del ADN del cromosoma Y, y el origen de cada uno se ha localizado en regiones geográficas concretas. Los

haplogrupos A y B son exclusivamente africanos; el haplogrupo H se originó en el subcontinente indio, y el haplogrupo K es específico de los aborígenes australianos y de Nueva Guinea. Muchos de estos grupos se podrían dividir a su vez en subgrupos. El subgrupo R1b es el más frecuente entre los hombres europeos, mientras que los hombres *kohanim* pertenecen a los subgrupos J1 y J2. Según parece, Aarón pudo haber vivido lo suficiente como para que su línea masculina se dividiera en dos.

Por supuesto, las mujeres carecen de cromosoma Y, pero los árboles de genes femeninos se pueden trazar mediante el ADN mitocondrial (ADNmt), heredado de sus madres tanto por los hombres como por las mujeres, y que también escapa a la recombinación. Así, las personas pueden clasificarse en casi 40 haplogrupos según la línea materna que, de nuevo, se han relacionado con diversas regiones geográficas.

Cruzados y musulmanes

Los acontecimientos históricos han dado lugar a un legado genético visible en el ADN de las personas que viven hoy día. En un estudio reciente, se ha demostrado que un número desproporcionado de cristianos del Líbano posee un cromosoma Y que tiene su origen en el occidente europeo. Posiblemente, los cruzados lo trasladaron al Líbano entre los siglos XII y XIII, y desde entonces ha sido transmitido por los descendientes de quienes se asentaron en esa región.

La investigación también ha demostrado que entre los libaneses musulmanes es más frecuente un tipo de cromosoma Y que hunde sus raíces en la península arábiga, lo que puede reflejar las antiguas migraciones que tuvieron lugar durante la expansión islámica en los siglos VII y VIII.

Por consiguiente, cualquier persona puede conocer su ascendencia remota mediante las pruebas de ADN, lo que hace que las compañías dedicadas a la genealogía genética estén haciendo un gran negocio. La compañía Oxford Ancestors, fundada por el genetista Bryan Sykes, utiliza el ADNmt para asignar a los europeos a clanes fundados por las «siete hijas de Eva», supuestas matriarcas con nombres como Úrsula (para el haplogrupo U) o Helena (para el haplogrupo H). También está especializada en la vinculación del ADN del cromosoma Y; Sykes ha señalado que uno de sus clientes (un contable norteamericano de nombre Tom Robinson) posee el cromosoma Y de Genghis

Khan.

Estas pruebas de ADN también son útiles para definir árboles familiares más recientes, lo que puede tener un gran valor para los historiadores. Cuando en 1991 se exhumaron los cuerpos del zar Nicolás II y su familia, se realizaron pruebas genéticas para confirmar sus identidades. El ADN de la zarina Alexandra se comparó con una muestra de ADNmt proporcionada por su sobrino nieto, el duque de Edimburgo.

Y en 2005, un niño de 15 años de edad concebido mediante una donación de esperma llegó incluso a utilizar una base de datos genética en Internet para localizar a su padre biológico. Su cromosoma Y fue congruente con el de dos hombres que tenían el mismo apellido; dado que la madre del niño conocía la fecha y el lugar de nacimiento del donante, el dato genético lo condujo al hombre correcto.

El Proyecto Genographic

La iniciativa de genealogía genética de mayor envergadura a nivel mundial es el Proyecto Genographic, una colaboración empresarial de 40 millones de dólares entre National Geographic e IBM, iniciada en 2005; su objetivo es el de recoger al menos 100.000 muestras de ADN de indígenas de todo el mundo. En última instancia, se pretende reconstruir la historia de las migraciones humanas e investigar las relaciones genéticas entre los distintos grupos raciales. Además, en el contexto de este proyecto también se han vendido más de 250.000 equipos de evaluación genética (con un coste de 100 dólares cada uno) para que las personas puedan conocer su ascendencia.

Al igual que una iniciativa similar, el Proyecto Diversidad del Genoma Humano (Human Genome Diversity), Genographic ha suscitado las críticas de algunos genetistas y de organizaciones que representan a los pueblos indígenas, que argumentan que la identificación de las firmas genéticas de los grupos raciales concretos podría fomentar el racismo. También hay dudas acerca del valor del consentimiento informado otorgado por parte de grupos sociales que no comprenden qué es la genética.

Advertencia al comprador Los profesionales de la genética han cuestionado el valor de muchas de las pruebas comerciales. En Estados Unidos, estos tests son populares entre las personas de origen africano

«Entre los literalmente miles de ancestros genéticos de las 12 últimas generaciones (digamos que

que desean encontrar sus raíces: la presentadora de televisión Oprah Winfrey ha señalado que su ADN demostraba que tenía un origen zulú. Casi con total seguridad, este resultado es engañoso. Incluso si su ADNmt perteneciera al mismo haplogrupo que el de la mayor parte de los zulúes, este dato ofrece muy poca información acerca de su ascendencia. Si retrocedemos tan sólo 20 generaciones, todos tenemos más de un millón de antepasados directos.

La prueba del ADNmt a la que se sometió Oprah solamente le dice que uno de esos antecesores podría haber sido un zulú. Lo mismo ocurre con el cromosoma Y. Tom Robinson podría descender de cualquier asiático que hubiera tenido muchos hijos y nietos, pero no hay ninguna prueba real de que ese hombre hubiera sido Genghis Khan.

Las pruebas de ADN también pueden ofrecer resultados incómodos. Muchos afroamericanos se han sorprendido al descubrir que sus cromosomas Y pertenecen a haplogrupos europeos, lo que representa un legado de la explotación sexual a la que los propietarios de las plantaciones sometían a sus esclavas. Así, estas pruebas han confirmado que Thomas Jefferson (el tercer presidente estadounidense) tuvo hijos con su esclava Sally Hemmings. Las comparaciones del material genético de los descendientes masculinos de estas dos personas demuestran la existencia del mismo ADN en el cromosoma Y.

Por otra parte, la genética tanto puede refutar las relaciones biológicas como confirmarlas; no pocas personas han sido excluidas de los estudios de grupos familiares debido a que su ADN demostraba que no tenían ninguna relación con los que se suponían eran sus padres. Así que, además de que no va a demostrar que procedemos de los vikingos o de los zulúes, nos puede ofrecer sorpresas desagradables.

Cronología:

1991: El ADN mitocondrial permite identificar los cuerpos de la familia del zar Nicolás II

1997: Identificación del cromosoma Y de los *kohanim*

2001: Brian Sykes publica *Las siete hijas de Eva*

2005: Lanzamiento del Proyecto Genographic

aproximadamente hasta el año 1700), el ADN mitocondrial puede establecer la vinculación de cada persona viva con sólo uno de estos antepasados.»

**Jonathan Marks,
antropólogo**

La idea en síntesis: los genes nos permiten conocer a nuestros antepasados

Steve Jones: « En su breve momento de gloria, el gen *SRY* está decidiendo que miles de millones de fetos inicien su viaje hacia la masculinidad» .

Según la Biblia, Eva fue modelada a partir de la costilla de Adán. Sin embargo, si la genética ha sorprendido a los racistas al revelar que África es la cuna de la humanidad, también ha sorprendido a los chovinistas de sexo masculino. El ADN ha revelado que la historia contada por el libro del Génesis estaba completamente equivocada. Por defecto, el ser humano está genéticamente programado para ser una mujer.

En la película *My Fair Lady*, el profesor Henry Higgins hizo la famosa pregunta: « ¿Por qué no puede ser una mujer más parecida a un hombre?» . Sin embargo, desde la perspectiva genética, la pregunta es más interesante y reveladora cuando se formula a la inversa.

¿Por qué no puede ser un hombre más parecido a una mujer? El descubrimiento de la explicación genética de las diferencias entre los sexos lo llevaron a cabo de manera independiente, y con acierto, una mujer y un hombre. En 1905, Nettie Stevens y Edmund Beecher Wilson observaron que las células de los hombres y las mujeres tenían una estructura cromosómica distinta. Mientras que las mujeres poseían dos copias de un cromosoma grande, el cromosoma X, los hombres solamente tenían una copia de este cromosoma junto con otro cromosoma mucho más pequeño, Y. Estos investigadores identificaron que las mujeres poseen la pareja de cromosomas XX, mientras que los hombres poseen la pareja XY.

Cuando la meiosis separa los pares de cromosomas para crear los gametos que poseen un solo conjunto cromosómico, los óvulos siempre son portadores de un cromosoma X, mientras que los espermatozoides pueden ser portadores de un cromosoma X o de un cromosoma Y. El espermatozoide que porta un cromosoma X da lugar a un gameto femenino cuando se une a un óvulo; sin embargo, el espermatozoide portador de un cromosoma Y da lugar a un gameto masculino. Durante las 6 primeras semanas de gestación, los embriones masculinos y femeninos se desarrollan de forma idéntica. De hecho, lo seguirían haciendo —y con ello darían lugar a recién nacidos con fenotipo femenino— si no fuera por el efecto de un gen localizado en el cromosoma Y. El cromosoma X extra de la mujer no envía ninguna señal adicional que haga que el gameto adquiera el sexo femenino. Todos tendríamos un fenotipo femenino si no fuera

por la intervención de un gen denominado SRY.

El «interruptor» de la masculinidad El gen SRY fue descubierto en 1990 por Robin Lovell-Badge y Peter Goodfellow, y su denominación hace referencia a la región de determinación sexual Y (*sex-determining region Y*). Las personas que poseen una copia activa de este gen desarrollan pene, testículos y barba, mientras que las que carecen de éste desarrollan vagina, útero y mamas.

Si este gen no se pone en marcha a las siete semanas del embarazo, el cuerpo se sigue desarrollando por omisión a través de la línea femenina. Si el gen SRY de un embrión XY presentara una mutación y no fuera funcionante, u otros problemas genéticos hicieran que las células periféricas de los tejidos fueran insensibles a las hormonas masculinas que elaboran las gónadas a consecuencia del efecto de este gen, el embrión se desarrollaría a través de la línea femenina (aunque sería infértil). En algunos casos, el gen SRY se puede localizar en un cromosoma X debido a una mutación denominada translocación. Posiblemente, el lector no se sorprenda al saber que, cuando ocurre esta eventualidad, los individuos XX se convierten en personas de sexo masculino.

Selección sexual

Las diferencias cromosómicas entre los hombres y las mujeres hacen que, en la actualidad, sea posible seleccionar el sexo de los hijos. El método más eficaz es el de crear embriones mediante fecundación *in vitro* para, después, extraer una única célula de cada uno de ellos con objeto de comprobar si posee dos cromosomas X o bien un cromosoma X y otro Y. Más tarde, sólo se transfieren al útero los embriones del sexo deseado.

Otro método, denominado MicroSort, se basa en los diferentes tamaños de los cromosomas X e Y. Los espermatozoides se tratan con un colorante fluorescente que tiñe el ADN y después se pasan bajo una luz láser. Dado que el cromosoma X es mucho más grande que Y, los espermatozoides portadores de cromosomas X muestran una señal brillante más intensa y pueden separarse del resto. Esta técnica incrementa un 70-80% el tener un hijo del sexo deseado.

El gen SRY actúa como un «interruptor» cuyo encendido da lugar a la masculinidad. A las cinco semanas de embarazo, todos los embriones comienzan a desarrollar gónadas sin diferenciación sexual que se pueden convertir potencialmente en testículos o en ovarios. Al cabo de dos semanas más, el

« interruptor» SRY se enciende o se queda como está. Una vez activado, indica a las gónadas que se conviertan en testículos; si está ausente, apagado o silente, las gónadas se transforman en ovarios.

A las ocho semanas, los testículos recién formados comienzan a producir hormonas masculinas, los andrógenos, que inducen la masculinización del cuerpo. Los conjuntos de células que en caso contrario se habrían transformado en el clitoris y los labios vulvares forman el pene y el escroto, y los órganos sexuales quedan conectados entre sí a través de una serie de conductos que se atrofian en los embriones de sexo femenino. El gen SRY hace que el embrión se convierta en un hombre.

Diferencias sexuales El gen SRY también desempeña una función en los comportamientos más habituales entre los portadores un cromosoma Y, como la asunción de riesgos y la agresividad. Ninguna de estas conductas está programada directamente por el gen SRY, aunque algunos de los casi 85 genes restantes del cromosoma Y humano se podrían asociar a rasgos frecuentes en los hombres. No obstante, todos estos genes quedan bajo la influencia del potente gen SRY; la producción de andrógenos que desencadena da lugar a la masculinización de la mente y el cuerpo.

Masculinidad y salud

No hay ningún gen común tan perjudicial para la salud como el gen SRY. Las mujeres viven más que los hombres en todos los grupos sociales, y una de las razones es el perfil hormonal a que da lugar este gen. Las concentraciones elevadas de testosterona hacen que los hombres tengan más posibilidades de adoptar comportamientos de riesgo que ponen en peligro su supervivencia, como ocurre con la conducción imprudente de vehículos, el comportamiento agresivo, el tabaquismo o la drogadicción. Por otra parte, las hormonas femeninas, los estrógenos, también representan un factor protector frente a la enfermedad cardiovascular, que es la causa principal de muerte tanto entre los hombres como entre las mujeres. La enfermedad de Alzheimer es el único proceso patológico destacado que afecta habitualmente a ambos sexos y respecto al cual las mujeres muestran un riesgo mayor.

El sexo masculino también es un factor de riesgo importante para el autismo, una enfermedad cuatro veces más frecuente entre los niños que entre las niñas. Simon Baron-Cohen ha propuesto que esto podría ser debido a una exposición prenatal a los andrógenos excesiva, lo que daría lugar a un « cerebro masculino extremo» con una gran

capacidad para la sistematización pero con una escasa capacidad para la empatía.

Al menos en parte, este efecto genético indirecto es posiblemente tan responsable de los rasgos típicos de la personalidad masculina como lo son la cultura y el aprendizaje.

Simon Baron-Cohen, de la Universidad de Cambridge, ha propuesto que un ejemplo de ello es la forma con la que las mujeres tienden a mostrar más empatía que los hombres, identificando los pensamientos y las emociones de los demás, mientras que los hombres son mejores en las cuestiones que requieren una sistematización; por ejemplo, en la construcción y el diseño de sistemas, como los motores de automóviles o los problemas matemáticos.

El trabajo de Baron-Cohen deja entrever que esto podría estar relacionado con la exposición del feto a los andrógenos cuando permanece en el útero materno. En su estudio, evaluó las concentraciones prenatales de testosterona en 275 mujeres embarazadas a quienes se había realizado una amniocentesis; después, se llevó a cabo el seguimiento de los niños tras su nacimiento. Los que habían estado expuestos a concentraciones mayores de testosterona tendían a mirar menos las caras de los demás y a adquirir una capacidad mayor en el dominio de los números y en el reconocimiento de patrones.

Estos resultados pueden ser fácilmente mal interpretados. De ningún modo indican que sea mejor « dominar los sistemas », ni que cualquiera de estos rasgos se asocie a una inteligencia superior. Estos patrones solamente indican que, en promedio, hay un mayor número de hombres con el primer tipo de cerebro y una mayoría de mujeres con el segundo tipo, de la misma forma que los hombres son —en promedio— más altos que las mujeres, a pesar de que algunas mujeres son más altas que algunos hombres.

Sin embargo, estos valores promedio forman parte de una idea cada vez más aceptada: las mujeres y los hombres no son biológicamente idénticos en sus procesos de razonamiento y en su comportamiento, como tampoco lo son en sus sistemas reproductores. La causa, un gen único localizado en el cromosoma Y.

Cronología:

1905: Nettie Stevens (1861-1912) y Edmund Beecher Wilson (1856-1939) identifican los cromosomas sexuales

1910: T. H. Morgan descubre la herencia ligada al sexo

1990: Robin Lovell-Badge y Peter Goodfellow descubren el gen SRY

2003: Simon Baron-Cohen publica la hipótesis de los dos tipos de cerebro, « con dominio de los sistemas » y « con dominio de la empatía »

La idea en síntesis: los hombres son mujeres genéticamente modificadas

Bryan Sykes: « El cromosoma Y humano se está desmoronando ante nuestros propios ojos » .

El cromosoma Y es algo así como el « enano » del genoma humano. Mientras que el cromosoma X posee más de 1.000 genes (incluyendo muchos de los que desempeñan un papel clave en el metabolismo de los individuos de ambos sexos), el cromosoma Y tiene menos de 100. En algún momento fue idéntico al cromosoma X, pero desde hace aproximadamente 300 millones de años, ha experimentado una disminución de tamaño progresiva hasta el punto de que alberga menos información genética que cualquier otro cromosoma.

Además, mientras que el cromosoma X aparece en parejas en las mujeres, Y siempre lleva una vida solitaria en los hombres, lo que puede ser perjudicial desde el punto de vista médico. Dado que las mujeres poseen dos cromosomas X, tienen un repuesto listo para actuar en el caso de que uno de sus genes mute. Si el gen mutado fuera esencial, como ocurre con el gen que codifica la proteína distrofina (implicada en el desarrollo muscular), el otro cromosoma X puede compensar este problema y la mujer no sufre ningún tipo de enfermedad.

Los hombres no tienen tanta suerte. No existe la « copia de seguridad » que representa el segundo cromosoma X en las mujeres. Si el cromosoma X único que tienen los hombres mutara en el gen que codifica la distrofina, el resultado sería la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad que cursa con parálisis y atrofia de los músculos, y que obliga al niño a permanecer en silla de ruedas desde su infancia, además de causar la muerte a consecuencia de la parálisis de los músculos respiratorios. Otras enfermedades, como la hemofilia y la inmunodeficiencia combinada severa, también están vinculadas al cromosoma X, y la mayor parte afecta casi exclusivamente a los niños de sexo masculino.

La ascendencia de los hombres Además, la ausencia de una contrapartida en el genoma humano también impide que el cromosoma Y participe en la recombinación, es decir, en el proceso que permite que los demás cromosomas se protejan de las mutaciones y del deterioro. Como vimos en el capítulo 6, cuando las células se dividen mediante meiosis sus cromosomas emparejados intercambian bloques de ADN. Este mecanismo les permite evitar el trinquete de Muller, el proceso sin el cual se acumularían mutaciones perjudiciales en cada generación, dando lugar así a un deterioro irreversible a largo plazo.

Mientras que el cromosoma X puede recombinarse con el otro cromosoma X con el que está emparejado en las mujeres, en su mayor parte no puede hacerlo

con el cromosoma Y. Aunque hubo un tiempo en que los cromosomas X e Y fueron idénticos, la evolución dio lugar a la desaparición de su capacidad para intercambiar ADN. Algunos genes localizados en el cromosoma Y serían perjudiciales si los heredaran las mujeres, y viceversa: por ejemplo, si el gen SRY pasara a localizarse en el cromosoma X, haría que las mujeres fueran hombres. Algunos de los genes del cromosoma X también son clave para el desarrollo normal de las personas de ambos sexos. La recombinación entre los cromosomas X e Y hubiera hecho que algunos hombres carecieran de estos elementos esenciales del genoma.

Infertilidad heredada

Más de la mitad de los procedimientos de fecundación *in vitro* que se llevan a cabo consiste en la técnica de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), en la que un espermatozoide se introduce directamente en un óvulo para fecundarlo. Este método permite ser padres a hombres cuyos espermatozoides son demasiado débiles como para desplazarse hasta el óvulo y, después, penetrar en su interior. Puede tener utilidad incluso en los hombres que no eyaculan espermatozoides: los espermatozoides sin cola que les permita desplazarse pueden extraerse quirúrgicamente de los testículos e inyectarse en el óvulo para crear un embrión.

Sin embargo, la ICSI también puede tener una desventaja. En los casos de hombres estériles a consecuencia de mutaciones o deleciones en el cromosoma Y, la inyección de espermatozoides carentes de movilidad va a transmitir probablemente a sus hijos varones los problemas de fertilidad. Son pocas las personas que consideren que esto haga de la ICSI una técnica éticamente dudosa, puesto que los hijos también se podrían someter a la ICSI en el caso de ser estériles. En cualquier caso, este método demuestra que la ciencia médica ha conseguido algo que sería imposible en la naturaleza: la transmisión hereditaria de la infertilidad.

Al carecer de otro cromosoma con el que recombinarse, el cromosoma Y se ha ido deteriorando de la forma prevista por el trinquete de Muller. Cada mutación se transmitía a sus descendientes de sexo masculino. A pesar de que este hecho ha sido de gran ayuda al permitirles determinar la ascendencia (como se expone en los caps. 25 y 26), ha tenido resultados negativos en el conjunto de

genes del cromosoma Y.

Podemos esperar que esta tendencia al deterioro genético continúe, posibilidad que ha llevado a la genetista australiana Jenny Graves a proponer que el cromosoma Y está, con toda seguridad, en vías de desaparición. El genetista británico Bryan Sykes ha popularizado esta idea en su libro *La maldición de Adán*, en el que propone que, a la velocidad de deterioro actual del cromosoma Y, a los hombres sólo les quedan 125.000 años, y ha conjeturado que la desaparición de los hombres es inminente.

Escapar de la maldición de Adán La mayor parte de los científicos no comparte el pesimismo de Sykes, pues debemos tener en cuenta la selección natural. Algunos de los genes del cromosoma Y son importantes para la producción de espermatozoides, por tanto, las mutaciones espontáneas que los inactivan deberían autoeliminarse, reduciendo así la fertilidad masculina (en el recuadro se recoge una excepción moderna a ello). Este mismo razonamiento se aplica al gen SRY, que caracteriza al cromosoma Y. Si este gen está mutado y no es funcional, el embrión se convertirá en una mujer infértil sin útero y sin ovarios. Su función clave para la masculinidad y para la reproducción sexual hace que no esté influido por el mecanismo del trinquete de Muller: podrían aparecer variantes perjudiciales, pero no se propagarían en el acervo genético debido a que los portadores no podrían procrear.

El topo de campo *Ellobius lutescens*

Otra forma con la que el sexo masculino podría sobrevivir a las tendencias degenerativas que atentan contra el cromosoma Y queda ilustrada por un pequeño roedor originario de las montañas del Cáucaso, el topo de campo *Ellobius lutescens*. El macho de esta especie ha perdido por completo su cromosoma Y, aunque sigue siendo masculino en todas sus características fenotípicas.

Aunque el cromosoma Y y su elemento clave, el gen SRY, han desaparecido, el topo de campo *Ellobius lutescens* ha desarrollado un mecanismo alternativo de tipo «remiendo». La tarea de determinación del sexo ha pasado a otro cromosoma, que parece activar un «gen transmisor» normalmente estimulado por el gen SRY. Bryan Sykes ha sugerido incluso que esta posibilidad se podría materializar mediante técnicas de ingeniería genética con la creación de un «cromosoma Adonis» artificial que transmitiera la masculinidad sin la debilidad inherente al cromosoma Y. Sin embargo, a su debido tiempo este cromosoma también se deterioraría, tal como ha ocurrido con el cromosoma Y.

Además, tal como se ha demostrado, el cromosoma Y ha desarrollado también un método específico para reparar las mutaciones. Cuando se determinó la secuencia completa del cromosoma Y, en 2003, se demostró que el deterioro genético era muy inferior al esperado por el efecto del trinquete de Muller durante 300 millones de años. También se descubrió que grandes segmentos de su código están escritos en palíndromos. Como « anilina », se leen igual de derecha a izquierda que al revés. Las frases palindrómicas abarcan en el cromosoma Y una longitud de 3 millones de pares de bases.

«Si el 1% de los hombres son estériles debido a problemas en el cromosoma Y, todavía tenemos un 99% que presenta una fertilidad normal. La naturaleza tiende a eliminar los cromosomas Y que reducen la fertilidad.»

Robin Lovell-Badge

Su razón de ser es la protección del genoma del cromosoma Y y la posibilidad de reparar sus errores. Cuando los genes del cromosoma Y se replican, tiene lugar un proceso determinado « conversión génica ». Las nuevas copias se comprueban con la imagen en espejo de un palíndromo, con el objeto de eliminar los errores. Más que recombinarse con otro cromosoma de características similares, Y se recombina consigo mismo. Tal como ha señalado Steve Jones, del University College londinense: « Si fuera así, la salvación de este cromosoma radicaría en el muy masculino hábito de tener sexo consigo mismo ».

Pero las especulaciones acerca de su desaparición —y también de la desaparición de los hombres— son exageradas.

Cronología:

Hace aproximadamente 300 millones de años: Separación de los cromosomas X e Y

1905: Descubrimiento de los cromosomas sexuales

1990: Descubrimiento del gen SRY

2003: La secuenciación del cromosoma Y revela el mecanismo de la conversión génica

2003: Bryan Sykes publica *La maldición de Adán*

La idea en síntesis: los hombres son individuos genéticamente degenerados

Matt Ridley: « En el objetivo del antropomorfismo, los genes del padre no confían en los de la madre en lo relativo al desarrollo de una placenta con capacidad suficiente de sujeción en la pared uterina, de manera que hacen este trabajo por sí mismos» .

En 1532 Martín Lutero visitó la ciudad de Dessau; allí se le presentó un niño ... tan extraño que dudó de su humanidad. « No hacía más que comer» , señaló el padre de la Reforma. «Comía, defecaba y orinaba, y si alguien lo tocaba, lloraba y gritaba» . Lutero consideró que el niño estaba poseído por el demonio. « Este retrasado es tan sólo una masa de carne (*massa carnis*), porque carece de alma» , sentenció.

Hoy día llegaríamos a otra conclusión. Según los síntomas, los pediatras habrían diagnosticado un síndrome de Prader-Willi. Lejos de carecer de alma, lo que quizá le ocurría al niño es que carecía de una región genética denominada 15q11, lo que da lugar a un consumo compulsivo de comida, debilidad muscular y dificultades para el aprendizaje, un síndrome descrito en 1956 por Andrea Prader y Heinrich Willi.

El niño que fue objeto de la atención de Lutero tenía que haber heredado necesariamente la mutación 15q11 de su padre, dado que si el defecto hubiera tenido lugar en la copia materna del cromosoma 15 habría desarrollado una enfermedad completamente distinta. En 1965, el médico inglés Harry Angelman publicó tres casos extraños de lo que describió como « niños marioneta» . Eran niños pequeños y delgados, de movimientos rígidos y en sacudidas, además de sufrir un retraso mental grave y de comportarse de forma extrañamente feliz. Aunque parece increíble, su enfermedad se debe a una mutación que afecta precisamente al mismo segmento del ADN que está alterado en el síndrome de Prader-Willi.

Imprimación de genes La enfermedad genética que va a desarrollar un niño con una mutación en el segmento 15q11 depende de quién ha aportado el cromosoma mutado. Si procede de la madre, desarrollará un síndrome de Angelman, pero si procede del padre, manifestará un síndrome de Prader-Willi. El gen relacionado con estos trastornos muestra imprimación, es decir, es portador de un marcador biológico que indica a las células que expresen solamente la copia materna o paterna. Los genes con imprimación pueden «recordar» la historia de los progenitores a través de un proceso denominado metilación, que hace que unos

genes estén activados y otros desactivados (véase el recuadro).

En la actualidad se han definido decenas de genes con imprimeración, y la mayoría está implicada en el desarrollo de los embriones. La imprimeración requiere que un embrión reciba material genético del hombre y de la mujer. Algo obvio, puesto que la concepción tiene lugar cuando un espermatozoide fecunda un óvulo, con intervención de los dos sexos. Sin embargo, tras la fecundación, los pronúcleos de los dos gametos no se fusionan de inmediato, sino que el pronúcleo de un espermatozoide puede intercambiarse con el pronúcleo de un óvulo, o viceversa. Éste es el mecanismo a través del cual los científicos pueden crear embriones con dos padres o dos madres genéticos.

En principio, estos embriones deberían desarrollarse con normalidad, ya que poseen el número completo de cromosomas y la arquitectura celular necesaria para crecer. Sin embargo, no lo hacen: degeneran y mueren.

Metilación

La imprimeración es posible gracias a un proceso denominado «metilación del ADN», a través del cual la función de los genes se altera a causa de diversas modificaciones químicas. Implica la adición de una etiqueta química (denominada grupo metilo) a las bases con citosina del ADN. Este proceso puede reducir la actividad de un gen o bien desactivarlo por completo. Es clave para que los genes sólo se expresen en los momentos adecuados del ciclo vital de un organismo y también en los tejidos apropiados.

La mayor parte de estas etiquetas metilo desaparece en las fases iniciales del desarrollo embrionario. Las principales excepciones las constituyen los genes con imprimeración, que retienen dichas etiquetas para indicar su origen materno o paterno.

Cuando todo el material genético es femenino, la masa celular interna que más adelante se convierte en el feto comienza a desarrollarse normalmente, pero muere porque carece de una placenta viable. Cuando el embrión tiene dos padres genéticos, la placenta se forma con toda normalidad, pero la masa celular interna es una estructura desordenada y sin forma, una *massa carnis* tal como la habría denominado Lutero. Ambos sexos son necesarios: los genes paternos con imprimeración son esenciales para la constitución de una placenta sana, al tiempo que los genes con imprimeración materna son necesarios para la organización del embrión.

Control hostil Ello se comprende si consideramos la placenta un órgano fetal, una idea propuesta por el biólogo australiano David Haig a principios de la década de 1990. El feto extrae de su madre los nutrientes, el oxígeno y los demás recursos que necesita para crecer. Por tanto, los intereses del feto y de su madre son distintos: al tiempo que el feto se beneficia en lo posible de la madre sin llegar a matarla, la madre intenta recuperar algunos de los recursos utilizados por el feto para mantener su propia salud. Esta situación da lugar a una especie de «litigio por la custodia» uterina que puede ser la causa de complicaciones como la preeclampsia y la diabetes gestacional.

Gametos artificiales

Una consecuencia de la investigación que se ha realizado sobre las células madre (un campo que se abordará en el capítulo 35) es la perspectiva de desarrollar óvulos y espermatozoides artificiales que permitan tener hijos genéticos a hombres y mujeres que carecen de estas células germinales. Además, esta posibilidad también ha permitido especular sobre la posibilidad de producir espermatozoides a partir de óvulos, o bien de producir óvulos a partir de espermatozoides, lo que permitiría concebir a las parejas homosexuales. Incluso se ha propuesto que una persona podría producir ambos conjuntos de gametos en lo que sería una forma extrema de narcisismo.

En cualquier caso, el fenómeno de la imprimación sugiere que va a ser muy difícil conseguir «óvulos masculinos» o «espermatozoides femeninos» que puedan llevar a cabo su función. Para ello sería necesario que mantuvieran todas las etiquetas que indican la procedencia materna o paterna de los genes, y cuyo rango completo sigue siendo desconocido en la actualidad. Los espermatozoides también requieren un cromosoma Y, del que carecen las células femeninas.

Por otra parte, parece que la imprimación puede explicar los problemas de desarrollo de muchos clones animales. Otro efecto posible es la incapacidad de reproducción de los mamíferos a través del mecanismo denominado partenogénesis, utilizado por las abejas, los lagartos y los tiburones; en este proceso, los óvulos se transforman espontáneamente en embriones, sin necesidad de fecundación.

Si bien la mitad de los genes del feto procede de su madre y la otra mitad de su padre, cada conjunto de genes persigue intereses distintos. Los genes maternos son menos exigentes, así que la mujer mantiene sus posibilidades de volver a tener hijos. Pero en cuanto a los genes paternos, las perspectivas futuras de reproducción de la madre no importan demasiado. Estos genes resultan beneficiosos ya que desvían al feto la mayor cantidad posible de recursos de la madre: la mujer podría volver a concebir otro hijo con una persona distinta. De esta manera, los genes con imprimería procedentes del padre crean una placenta «agresiva» que representa un elemento de control hostil del útero materno.

Otros descubrimientos relacionados con los genes que presentan imprimería avalan las hipótesis de Haig. Así, el gen que codifica un factor de crecimiento tipo insulina, denominado IGF2, permanece activo en la formación de la placenta, pero está desactivado en los adultos; también presenta imprimería paterna. Hay un gen que parece contrarrestar sus efectos (denominado H19) y que también presenta imprimería, pero por el lado materno.

La placenta no es, pues, sólo una estructura de gran eficiencia que permite alimentarse a la descendencia. También es una especie de *casus belli* en la encarnizada batalla de los sexos.

«Este fenómeno se ha denominado imprimería debido a que la idea básica es que hay algún tipo de proceso de grabación que se aplica sobre el ADN en los ovarios de la madre o en los testículos del padre, y que marca el ADN como de procedencia materna o paterna, influyendo así en su patrón de expresión; es decir, en el efecto del gen concreto en la siguiente generación de descendientes masculinos y femeninos.»

David Haig

Cronología:

1956: Identificación del síndrome de Prader-Willi

1965: Identificación de Angelman

Década de 1980: Los experimentos en ratones demuestran que para el desarrollo embrionario son necesarios los genes maternos y paternos

Década de 1990: David Haig propone la influencia de los genes con imprimería sobre la placenta

La idea en síntesis: la selección natural da lugar a la formación de nuevas especies

Dean Hamer: « Sospecho que el *software* sexual es una mezcla de genes y de ambiente, de la misma manera que el *software* de un ordenador es una mezcla de lo que viene instalado de fábrica y lo que añade el usuario» .

Se cuenta que en la década de 1960 apareció un grafiti en un urinario público de Londres. Bajo la leyenda « Mi madre me hizo un homosexual », otra persona había escrito: « Si le diera la lana, ¿también me podría hacer uno a mí?» .

Esta historia bien podría ser apócrifa, pero ilustra la creencia generalizada de que la homosexualidad es un proceso condicionado por el ambiente en el que se desenvuelve una persona, por sus experiencias y por la educación que recibe. Éste es un punto de vista muy popular entre los conservadores, que consideran la homosexualidad una elección personal pecaminosa. Sin embargo, también es un punto de vista atractivo para algunos homosexuales, convencido de que todo el mundo sería homosexual si se desarrollara en el contexto social adecuado, o que temen que el descubrimiento de causas biológicas de la homosexualidad pudiera ser utilizado para desarrollar un método de « curación » .

Sin embargo, otros homosexuales y lesbianas sienten que « nacieron así » . Aunque son pocos los científicos que rechazan el papel de la cultura en la orientación sexual, hay pruebas de que la biología —e incluso quizá la genética— también está implicada. Los gemelos monocigóticos tienen más probabilidades de compartir su orientación sexual, en comparación con los gemelos dicigóticos, lo que representa otro signo de la posible función de los genes.

¿Un gen gay? En 1993 el genetista americano Dean Hamer descubrió el primer gen relacionado con la homosexualidad. Hamer había observado que los homosexuales tenían con frecuencia familiares de sexo masculino que también lo eran, sobre todo en la rama materna. Ello podría implicar al cromosoma X, que los hombres heredan siempre de sus madres, y comenzó a comparar los cromosomas X de hombres homosexuales y de heterosexuales.

De las 40 parejas de hermanos homosexuales que participaron en el estudio, 33 compartían un conjunto específico de variantes en una región denominada Xq28. Los hermanos heterosexuales tendían a compartir un conjunto diferente de variantes en la misma zona. Hamer sugirió que la región Xq28 podía influir en la homosexualidad masculina. No era un « gen gay » en sí mismo, ya que algunos hombres que poseen los alelos supuestamente codificadores de la homosexualidad son heterosexuales, y viceversa. Sin embargo, podía indicar una

predisposición a la homosexualidad, quizá acentuado en conjunto con otros elementos genéticos o ambientales.

La vinculación con la región Xq28 ha sido validada en otros estudios, pero no en todos. Sigue siendo imposible determinar con certeza si influye o no en la homosexualidad masculina.

Una paradoja evolutiva La posible función de los genes en la homosexualidad plantea una cuestión evolutiva interesante. La selección natural es un mecanismo eficaz de eliminación de las variantes que influyen de manera adversa en la reproducción y, desde una perspectiva darwiniana, la homosexualidad es algo así como un crimen contra los intereses evolutivos. Incluso si los homosexuales se casaran con frecuencia y tuvieran hijos, tal fue el caso de Oscar Wilde, las mutaciones que reducen el deseo por el apareamiento heterosexual nunca podrían diseminarse de manera generalizada en el conjunto de genes. Entonces, ¿cómo pueden haber sobrevivido los genes que predisponen a la homosexualidad?

Animales gays

Los orígenes naturales de la homosexualidad quedan claramente ilustrados por algunas curiosidades del reino animal. Bruce Bagemihl, de la Universidad de Columbia Británica, ha demostrado que la actividad sexual con individuos del mismo sexo se da en al menos 1.500 especies animales y ha sido bien documentada en más de 450.

Los chimpancés bonobo hembra establecen relaciones frotando sus genitales entre ellas, y los macacos japoneses hembra también pueden ser lesbianas entusiastas. En algunos rebaños de jirafas, nueve de cada diez actos sexuales tienen lugar entre animales macho; hasta el 8% de los carneros macho prefieren aparearse con animales del mismo sexo, y los pingüinos, los cisnes y los delfines son conocidos por formar parejas del mismo sexo. Nada de ello prueba que exista alguna implicación genética, pero la ubicuidad de la homosexualidad es bastante sugestiva. Ciertamente, no es un fenómeno específico del ser humano.

La respuesta está en el efecto que estos genes inducen sobre las mujeres. Si apareciera una mutación que incrementara la fertilidad femenina, de manera que las mujeres que la heredaran tuvieran más hijos, esta mutación prosperaría aunque en los hombres diera lugar al efecto contrario. Apoya esta hipótesis los resultados obtenidos por Andrea Camperio-Ciani, de la Universidad de Padua,

quien en 2004 investigó los clanes familiares de 98 hombres homosexuales y de 100 hombres heterosexuales. Este investigador observó que los familiares femeninos de los homosexuales eran significativamente más fértiles de lo habitual. Las madres de los hombres homosexuales tenían un promedio de 2,69 hijos, en comparación con el promedio de 2,32 correspondiente a las madres de los hombres heterosexuales.

Orden de nacimiento Hay otro mecanismo a través del que se podría explicar la paradoja evolutiva de la homosexualidad. Es concebible que en las familias grandes, con muchos hijos, los intereses egoístas de los genes pudieran tener más éxito si los hermanos menores no participaran en la competencia por las mujeres, invirtiendo sus recursos en las sobrinas y sobrinos (que comparten la cuarta parte de su ADN). Esta posibilidad podría explicar una de las observaciones mejor asentadas acerca de la homosexualidad: que está relacionada con el orden de nacimiento.

La investigación efectuada por Ray Blanchard, de la Universidad de Toronto, ha establecido de manera concluyente que los hombres que tienen hermanos mayores muestran más posibilidades de ser homosexuales. Las posibilidades aumentan en aproximadamente un tercio con cada hermano mayor que tiene un hombre; no obstante, dada la baja prevalencia básica de la homosexualidad, la mayor parte de los hombres que tienen muchos hermanos mayores son heterosexuales.

Lesbianas

La mayor parte de la investigación acerca del origen biológico de la homosexualidad se ha centrado en los hombres, mientras que las mujeres han quedado algo de lado. En algunos estudios con gemelos y clanes familiares se ha señalado que el lesbianismo es, al menos, moderadamente heredable y también hay pruebas que indican concentraciones elevadas de testosterona. Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios que sugieran, más que como tentativa, la existencia de un «gen lésbico» y tampoco se dispone de explicaciones evolutivas bien formuladas acerca del lesbianismo. La situación podría reflejar en parte las dificultades mayores que conlleva el estudio de las lesbianas, dado que el número de mujeres homosexuales que se declaran bisexuales es mayor que el de los hombres homosexuales; además, en sociedades dominadas por el hombre, las lesbianas carecen de libertad para seguir su orientación sexual. Algunas han expresado su malestar por el hecho de que la ciencia se comporta a menudo como si no existieran.

La razón puede estar relacionada con el ambiente uterino. El sistema inmunitario de la madre reacciona siempre contra el feto que se ha instalado en su útero, dado que es genéticamente extraño. Si tenemos en cuenta que los hombres poseen un cromosoma Y, lo que no ocurre con sus madres, esta respuesta de rechazo es más intensa cuando el feto es de sexo masculino y puede influir en los perfiles hormonales y también en el desarrollo sexual del cerebro.

El efecto del orden de nacimiento no se aplica a los niños con hermanos mayores adoptados o hermanastros, lo que sugiere que el elemento responsable está relacionado con la biología, más que con las circunstancias familiares. También está el elemento correspondiente a los dedos anulares: los hombres y las mujeres homosexuales tienden a tener dos dedos anulares largos, lo que constituye un signo de exposición prenatal a concentraciones elevadas de testosterona. Tal como se ha sugerido previamente, la relación entre la homosexualidad y el orden de nacimiento puede haber evolucionado o persistido a pesar de la selección natural. Dado que esta relación se observa principalmente en las familias con muchos hijos, no constituye una desventaja real en términos evolutivos.

La orientación sexual parece iniciarse a través de una miríada de factores entremezclados; algunos son genéticos, otros hormonales y gestacionales, y otros incluso el producto de los condicionamientos culturales. La contribución relativa de cada uno de estos factores sigue siendo una cuestión abierta, y podría ser diferente en cada individuo.

Todo ello hace que sea casi imposible considerar por separado los orígenes genéticos de la homosexualidad: es casi seguro que no se van a descubrir « genes gay » que pudieran ser evaluados en los embriones o frente a los cuales tienen poco que temer respecto a este campo de la investigación. Su sexualidad no es un trastorno ni tampoco una elección, sino un aspecto de la variación humana normal.

Cronología:

1932: J. B. S. Haldane sugiere que los efectos de selección de los familiares pueden explicar la supervivencia de la homosexualidad a pesar de su coste evolutivo

1993 Dean Hamer (nacido en 1951) pone en relación la región genética Xq28 con la homosexualidad masculina

1997: Ray Blanchard encuentra un vínculo entre la homosexualidad masculina y la existencia de hermanos mayores

2004: Andrea Camperio-Ciani observa que los familiares femeninos de los hombres homosexuales tienden a ser más fértiles

La idea en síntesis: la biología influye en la sexualidad

TECNOLOGÍAS GENÉTICAS

31 La huella genética

Alec Jeffreys: « Había un nivel de especificidad individual que estaba a años luz de cualquier cosa que hubiéramos conocido antes. Fue un momento eureka. Nos dimos cuenta inmediatamente de su potencial en las investigaciones forenses y en las determinaciones de la paternidad» .

El 2 de agosto de 1986, en un bosque cercano al pueblo inglés de Narborough se descubrió el cuerpo de una chica de 15 años de edad llamada Dawn Ashworth. Había sido violada y estrangulada, de manera muy similar a lo que había ocurrido con Lynda Mann, otra niña de la misma edad y del mismo pueblo asesinada tres años antes. Al poco tiempo se detuvo a Richard Buckland, un muchacho de 17 años que vivía en la zona. Sin embargo, aunque confesó ser el autor del segundo asesinato, negaba su participación en el primero.

La policía estaba convencida de que ambos crímenes los había cometido el mismo hombre: el *modus operandi* era idéntico, y en los cuerpos de las dos jóvenes asesinadas había semen del mismo tipo sanguíneo. En la búsqueda de pruebas, la policía contactó con el profesor Alec Jeffreys, un especialista en genética de la Universidad de Leicester que había desarrollado un método para identificar a las personas a partir de su ácido desoxirribonucleico (ADN).

El resultado fue que las muchachas habían sido asesinadas por el mismo hombre, pero no por Buckland. El ADN demostró que su confesión era falsa. La policía obtuvo después muestras de sangre de más de 5.000 hombres de la zona, pero no fue posible localizar al asesino hasta que se escuchó por casualidad a un hombre alardeando de haberse sometido a la prueba en lugar de un amigo suyo. Se detuvo al amigo, Colin Pitchfork, y su ADN encajó perfectamente. Confesó, y fue condenado a cadena perpetua el 23 de enero de 1988. La huella genética había resuelto por primera vez un caso de asesinato.

La técnica La prueba que condenó a Pitchfork se basa en el estudio de los segmentos repetitivos del «ADN basura» denominados minisatélites, que tienen una longitud de 10 a 100 letras. Estos segmentos representan la misma secuencia básica, GGGCAGGAXG, en la que X puede ser cualquiera de las cuatro bases. Los minisatélites aparecen en más de 1.000 localizaciones en el genoma, y en cada una de ellas se repiten un número aleatorio de veces.

Jeffreys, mientras estudiaba los minisatélites en busca de claves acerca de la evolución de los genes que causan enfermedades, analizó muestras del ADN

obtenidas de su técnico de laboratorio, Vicky Wilson, y de sus padres. Aunque el número de repeticiones minisatélite reveló un parecido familiar, cada perfil era único.

Jeffreys advirtió de inmediato sus posibles implicaciones: dado que cada persona presenta una huella genética marcadamente individual, se podría utilizar para comparar el ADN de la sangre o semen encontrados en los escenarios de delitos con el ADN de los sospechosos. Podría demostrar si los inmigrantes que reclamaban estar emparentados con ciudadanos británicos decían la verdad. Y también permitiría confirmar la paternidad de un niño.

Uso y abuso La huella del ADN ha transformado la ciencia forense. Ha permitido condenar a cientos de miles de criminales como Pitchfork y exculpar a inocentes como Buckland. También se aplica para la identificación de cadáveres. En 1992 se demostró que el hombre enterrado en Brasil con el nombre de Wolfgang Gerhard era Josef Mengele, el médico fugitivo de Auschwitz; este mismo método se utilizó para identificar los fragmentos de los cuerpos de las víctimas de los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001.

El actor Eddie Murphy, el productor de cine Steve Bing o el jugador de fútbol Dwight Yorke son sólo tres de los millones de hombres cuya dudosa paternidad ha sido confirmada por el ADN. Esta técnica ha demostrado incluso que el semen en el famoso vestido azul de Monica Lewinsky contenía el «ADN presidencial» de Bill Clinton.

La tecnología ha avanzado de manera considerable desde el caso de Pitchfork. La técnica denominada «reacción en cadena de la polimerasa» (PCR, *polymerase chain reaction*), descrita en 1933 por Kary Mullis (véase el recuadro de la página siguiente), permite amplificar cantidades mínimas de ADN, lo que significa que se puede obtener una muestra legible a partir de tan sólo 150 células: hoy día es posible identificar a los sospechosos usando restos mínimos de material biológico. El análisis de los microsatélites ha sido sustituido por el uso de pequeños segmentos repetitivos del ADN denominados «repeticiones en tándem cortas» (*short tandem repeats*), que tienen más posibilidades de sobrevivir a la exposición ambiental y también son susceptibles de amplificación mediante PCR.

Actualmente, en muchos países se almacenan muestras de ADN correspondientes a los criminales condenados; en algunos países (como Reino Unido) estas muestras se obtienen incluso en los detenidos que después no llegan a ser procesados. En la base de datos de Reino Unido hay muestras de cerca de 4 millones de personas (el 6% de la población general). Dado que sólo una de cada millón de personas tiene exactamente la misma huella genética que otra, los jueces y los jurados consideran que la coincidencia del ADN de un acusado con el ADN de las muestras obtenidas en el escenario de un crimen es una prueba concluyente.

Kary Mullis

El descubridor de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) es uno de los premios Nobel más pintorescos. Ha manifestado sus experiencias con la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y, en su autobiografía *Dancing Naked in the Mind Field* («Bailando desnudo en el campo de la mente»), describe un incidente ocurrido en 1985 en el que cree haberse encontrado con un mapache que brillaba y hablaba. También ha sido una personalidad controvertida debido a otras razones: apoyó el punto de vista inconformista de que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no causaba el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), y también se convirtió en un paladín de la astrología. Sin embargo, la importancia de su contribución a la biología molecular es incuestionable. Dado que la PCR permite la amplificación del ADN, esta técnica ha incrementado en gran medida la sensibilidad del método de la huella genética y también la posibilidad de estudiar las enfermedades desde el punto de vista genético.

Sin embargo, a pesar de que la huella genética tiene una gran utilidad, a menudo se exagera su importancia. En primer lugar, tenemos la denominada «falacia del fiscal». Si un perfil completo de ADN sólo se repite en una de cada millón de personas, entonces en un país de 60 millones de personas como Reino Unido hay 60 individuos que tienen el mismo ADN. Por tanto, el ADN obtenido en cada escenario de un delito podría corresponder, con la misma probabilidad, a 60 personas diferentes. Sin embargo, a menos que haya otras pruebas que impliquen a un sospechoso, la demostración de concordancia entre los ADN de las muestras significa que la posibilidad de que alguien sea inocente no es de una por millón, sino de 59 por 60.

Otro problema es el hecho de que las huellas genéticas solamente sitúan al sospechoso en el escenario del delito: representan una evidencia circunstancial que puede no indicar culpabilidad. Una cosa es encontrar el ADN de un sospechoso en el semen obtenido del cuerpo de una víctima de violación y otra muy diferente es encontrar este ADN en muestras obtenidas en un centro comercial en el que se ha cometido un robo. Si la persona en concreto frecuentaba la tienda en la que tuvo lugar el robo, su ADN podría estar allí por razones perfectamente inocentes. La contaminación es otro problema adicional: es posible que el ADN de un inocente aparezca en el escenario de un delito

simplemente debido a que abrió la misma puerta que la persona que lo cometió realmente, o bien a que le dio la mano en algún momento (véase el recuadro).

La huella genética ha permitido detener a miles de violadores y asesinos, y su utilidad para la justicia es incuestionable. Pero no es un método infalible.

Evaluación de un número pequeño de copias

La contaminación es un problema importante cuando hablamos de una técnica forense denominada «evaluación de un número pequeño de copias» (*low copy number testing*), que permite la aplicación del método de la huella genética del ADN a muestras de tan sólo cinco células. Sin embargo, es muy difícil demostrar que estas muestras corresponden a una persona culpable y no a un inocente.

Cuando cogemos un objeto, nuestras manos depositan siempre sobre su superficie unas pocas células y cogen otras, dejadas previamente por otras personas que la tocaron. Así, algunas de estas últimas células pueden pasar a otras superficies con las que establecemos contacto. Los objetos que tocamos con frecuencia, como el pomo de una puerta, pueden transferir el ADN de personas inocentes a las manos de los criminales y, por tanto, al escenario de un delito.

Este problema no existe cuando evaluamos muestras biológicas de gran volumen (como el semen). En estos casos, las células del criminal son mucho más abundantes que las células correspondientes a otras personas, de manera que pueden ser desechadas. Sin embargo, en el caso de las muestras muy pequeñas que contienen sólo unas pocas células, es difícil estar seguro de que no se hayan transferido y que, por tanto, correspondan a una persona inocente. En 2007 este problema dio lugar a la anulación del juicio contra Sean Hoey, acusado del ataque con bombas en Omagh (Irlanda del Norte), en 1998, en el que murieron 29 personas.

Cronología:

1984: Alec Jeffreys (nacido en 1950) desarrolla el método de la huella genética

Década de 1990: La aplicación de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa al método de la huella genética permite la evaluación de muestras biológicas de tamaño muy pequeño

1992: La prueba de ADN demuestra la identidad del cadáver de Josef Mengele

1998: Demostración del «ADN presidencial» de Bill Clinton en el vestido de Monica Lewinsky

2003: La ley penal británica (Criminal Justice Act) permite el almacenamiento de muestras de ADN de cualquier persona detenida por un delito, aunque no se le acuse o se le declare culpable

La idea en síntesis: el ADN revela la identidad

Sir David King, ex director científico del gobierno británico: « La tecnología de la modificación genética es compleja y heterogénea. Su aplicación debe considerarse caso a caso» .

La humanidad lleva miles de años modificando genéticamente las plantas. Como resultado de la intervención humana, todas las que se cosechan en el mundo poseen genomas distintos de los de las variedades silvestres. Las plantas con los frutos más dulces, semillas más grandes o tallos más resistentes han sido deliberadamente elegidas para el desarrollo de cultivos selectivos, creando las variedades que consumimos hoy día. La agricultura siempre ha sido una actividad poco natural.

Hermann Muller se dio cuenta, en la década de 1920 (véase el capítulo 5), de que era posible utilizar la genética para acelerar y dirigir este proceso. Bombardear las cosechas con radiación permitía inducir cientos de mutaciones que daban lugar a la aparición de nuevas cepas con propiedades más útiles.

Después, en la década de 1970, se introdujo la tecnología del ADN recombinante, que permitía la creación de nuevos genes en los organismos. Ahora era posible incluir directamente en las plantas los genes que daban lugar a los rasgos más prometedores y convenientes, utilizando un vector bacteriano o una «pistola genética» que introdujera el nuevo ADN (vehiculizado sobre partículas de oro) en el genoma de las plantas.

Las posibilidades La primera planta genéticamente modificada (GM) mediante esta tecnología apareció en 1985: la planta del tabaco se modificó con un gen procedente de *Bacillus thuringiensis* (Bt). Esta bacteria es tóxica para muchos insectos, y los agricultores la utilizan como pesticida. La planta del tabaco genéticamente modificada con Bt adquirió propiedades insecticidas, lo que redujo la necesidad de fumigación para el control de las plagas. Los métodos GM tardaron algo más en llegar a los cultivos alimentarios. En 1994 se empezó a comercializar en Estados Unidos el tomate Flavr Savr, que tenía una fecha de caducidad posterior a la habitual. En Europa se comercializó un producto similar en 1996, y también un concentrado de tomate en cuya etiqueta figuraba claramente la leyenda « genéticamente modificado» .

Al poco tiempo, las compañías de biotecnología comenzaron a ampliar su catálogo: el algodón y la soja, el maíz y el aceite de colza incluyeron variantes Bt. La industria y los científicos comenzaron a exponer las posibilidades de la

biotecnología para solucionar la escasez de alimentos y la malnutrición en los países en vías de desarrollo, dado que las plantas GM podían tolerar el exceso de sal en la tierra y las sequías, además de producir cosechas más abundantes.

La reacción Hoy, más de 100 millones de hectáreas son cultivadas con estas plantas, principalmente en Norteamérica y Sudamérica, aunque cada vez ocupan mayor superficie en China, India y Sudáfrica. Más de la mitad de la soja cultivada en todo el mundo es de tipo GM, y se ha estimado que el 75% de los alimentos procesados que se comercializan en Estados Unidos contiene material GM.

Sin embargo, la gran excepción a esta tendencia la ha constituido Europa. Su introducción tuvo lugar en un momento inoportuno. A mediados de la década de 1990, se descubrió que varias decenas de ingleses habían contraído la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (un proceso patológico cerebral mortal) tras ingerir carne de ternera contagiada con la «enfermedad de las vacas locas» (la encefalopatía espongiforme bovina, o EEB), a pesar de que desde instancias gubernamentales se había asegurado que su consumo no entrañaba ningún riesgo. Este problema dio lugar a una crisis de confianza en la seguridad alimentaria, y los cultivos GM fueron víctimas de esa situación.

A pesar de que nunca se ha demostrado que la ingeniería genética cause algún problema de seguridad, grupos como Greenpeace avivaron un sentimiento de hostilidad social antes estos «alimentos Frankenstein». Se acusó a los científicos de manipular la naturaleza y, dado que la EEB humana había tenido lugar, en última instancia, por el uso de los cadáveres de animales para alimentar a vacas, se consideró que los cultivos GM podían dar lugar a consecuencias impredecibles en la salud humana.

Otro motivo de controversia fue el impacto ambiental. En teoría, las plantas con resistencia a los herbicidas favorecían la biodiversidad al reducir la necesidad de fumigar con productos químicos, pero muchos ecologistas señalaron que, en la práctica, podría ocurrir lo contrario. Si los agricultores podían utilizar libremente los herbicidas, ¿por qué iban a dejar de usarlos?

La polémica aumentó tras la publicación de un estudio en el que se señalaba que la toxina Bt elaborada por muchos cultivos GM podía acabar con insectos distintos de los que pretendía, como la mariposa monarca (véase el recuadro). Los agricultores orgánicos empezaron a quejarse de que el polen GM podía contaminar sus campos. Los activistas contrarios a la GM comenzaron a destruir cosechas, se produjo un enconamiento del ánimo general de la sociedad respecto a los cultivos GM y los supermercados retiraron estos productos de sus estantes. A pesar de que nunca llegó a haber una prohibición formal, por el momento no hay cultivos GM en el Reino Unido, mientras que en toda la Unión Europea sólo se ha aprobado el cultivo comercial de una variedad.

¿Acaban los cultivos GM con las mariposas?

En un estudio realizado en 1999 en la Universidad de Cornell, se sugirió que los cultivos GM podían amenazar a uno de los insectos más emblemáticos de Norteamérica, la mariposa monarca. Cuando estas mariposas consumían el polen del maíz GM en el laboratorio, el 44% fallecía a los cuatro días. Así, los detractores de los cultivos GM señalaron que era una prueba evidente de los daños ecológicos que podía causar la tecnología GM.

Sin embargo, esta amenaza era exagerada. La bacteria Bt es tóxica para las mariposas monarca, pero en su estado natural estos insectos consumen asclepia, no maíz, y en los estudios de campo se ha demostrado que la cantidad de polen con Bt que impregna la asclepia es inocua. A pesar de que en Norteamérica se cultivan cientos de miles de hectáreas con plantas GM, las mariposas monarca siguen prosperando.

Caso a caso Algunas de estas controversias tienen mayor legitimidad que otras. La seguridad alimentaria posiblemente sea una « cortina de humo » : millones de norteamericanos han consumido productos GM a lo largo de más de un decenio, sin que por ello haya habido consecuencias adversas, además de que los pocos estudios en los que se ha propuesto la existencia de problemas en este sentido han estado cuajados de errores metodológicos. No obstante, las objeciones de carácter ambiental pueden tener más fundamento: en los campos de cultivo británicos en los que no se destruyeron las cosechas GM se observó que las plantas resistentes a los herbicidas podían alterar la biodiversidad, en función de los protocolos de fumigación utilizados.

Lo que más llama la atención en toda esta cuestión es la insensatez de considerar los cultivos GM como si todos ellos fueran iguales. El hecho de que una planta haya sido modificada mediante técnicas de ingeniería genética no nos dice nada respecto a su seguridad alimentaria, ni tampoco acerca de su posible impacto en el medio ambiente. Lo que importa realmente es qué hacen los genes introducidos en las plantas y cómo las maneja después el agricultor. Algunas plantas transgénicas posiblemente son beneficiosas desde el punto de vista ecológico cuando se utilizan de manera apropiada, incrementan las cosechas o dan lugar a alimentos más nutritivos; sin embargo, otras pueden constituir un peligro para el ambiente o para la salud. El único enfoque razonable para juzgar esta cuestión es el de considerar caso por caso las plantas que se pretende modificar genéticamente.

Seguridad alimentaria

Quizá la mayor alarma respecto a la seguridad alimentaria de los cultivos GM se dio en 1998, cuando Arpad Pusztai, del Rowett Research Institute, señaló que había observado que las patatas modificadas con el insecticida lectina eran peligrosas para las ratas. Este trabajo tuvo un gran eco en los medios de comunicación, pero la Royal Society británica detectó defectos metodológicos importantes, como, por ejemplo, que no se utilizara un grupo de control apropiado. En la actualidad, los resultados de este estudio se consideran poco fiables.

Otra controversia vino de la mano de la adición de un gen de la nuez de Brasil (castaña de monte) a la soja GM, lo que dio lugar a la transferencia inadvertida de un alérgeno de la nuez. Sin embargo, el problema se identificó antes de la comercialización de estas plantas, que fueron retiradas. A pesar de que esta variedad de GM podría haber sido peligrosa, su rápida eliminación demuestra la meticulosidad de las pruebas relativas a la seguridad y, por otra parte, este caso no nos dice nada respecto a la tecnología GM en su conjunto.

Cronología:

1927: Hermann Muller introduce la idea de la ingeniería genética

1985: Producción del primer cultivo GM, una planta del tabaco en la que se introdujo un gen bacteriano con propiedades insecticidas mediante técnicas de ingeniería genética

Finales de la década de 1990: Se inicia la reacción contra los cultivos GM en Europa

2003: El gobierno británico declara la inexistencia de problemas de seguridad alimentaria y recomienda la valoración caso a caso; en estudios de campo efectuados en Reino Unido con tres plantas resistentes a los herbicidas, se obtienen datos que indican una posible alteración de la biodiversidad

2008: Hay 114 millones de hectáreas cultivadas con plantas GM en 23 países; ninguna en Reino Unido

La idea en síntesis: cada cultivo GM es diferente

Goran Hansson, miembro del comité del premio Noble 2007: « Es difícil imaginar la investigación médica contemporánea sin el uso de modelos genéticamente modificados. La inducción de mutaciones con efectos predecibles en los genes del ratón ha permitido conocer detalles muy importantes acerca del desarrollo, la inmunología, la neurobiología, la fisiología y el metabolismo» .

Las denominaciones Fearless Mouse, OncoMouse, Mighty Mouse y Frantic Mouse parecen referirse a alguna versión murina de las *Tortugas ninja*, pero en realidad corresponde a animales genéticamente modificados (GM). Desde que Rudolf Jaenisch, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, inyectó por primera vez ADN extraño en un embrión de ratón en 1974, se han creado millones y millones de roedores GM para la investigación médica.

La ingeniería genética también está empezando a convertir los animales en una especie de «factorías biológicas» que pueden segregar en su leche sustancias de tipo farmacológico u otros productos químicos útiles. Asimismo promete solucionar el problema de la escasez de órganos para trasplante, a través de la modificación de los cerdos para que sus corazones y riñones puedan ser trasplantados al ser humano. Además, podría permitir la producción de una carne más nutritiva, e incluso recuperar la esperanza de la derrota definitiva de la malaria (véase el recuadro de la página siguiente).

De ratones GM y hombres La inmensa mayoría de los animales GM creados hasta la fecha son roedores, y la mayor parte de ellos, ratones. En Reino Unido, donde los experimentos con animales se documentan de manera meticulosa por razones del bienestar de los propios animales, más de la tercera parte de los 3,1 millones de procedimientos anuales que se llevan a cabo tiene como protagonistas a los ratones GM. Algunos de estos roedores transgénicos, como la cepa OncoMouse (creada en 1988), poseen genes procedentes de embriones infectados por un virus; concretamente, tienen en su genoma un gen que los hace susceptibles al cáncer. Otros son los ratones «con silenciamiento genético selectivo» (ratones *knockout*), en los que se anula un gen para que los científicos puedan evaluar los efectos.

Martin Evans, Mario Capecchi y Oliver Smithies, quienes recibieron en 2007 el premio Nobel de medicina, crearon en 1989 el primer ratón *knockout*. La

contribución de Evans fue el descubrimiento de las células madre embrionarias (las veremos con mayor detalle en el capítulo 35), y también la propuesta de que estas células progenitoras se podían utilizar para la creación de tejidos genéticamente modificados en los embriones de ratón. Cappechi y Smithies desarrollaron de manera independiente un método para aprovechar la recombinación (con intercambio del ADN por parte de los cromosomas), con objeto de actuar sobre genes concretos y después desactivarlos.

Mosquitos GM

La malaria, una enfermedad transmitida al ser humano por el mosquito, se cobra hasta 2,7 millones de vidas humanas cada año, principalmente en África. Un equipo de investigación de la Universidad Johns Hopkins se ha propuesto erradicarla mediante el uso de técnicas de ingeniería genética y, para ello, ha desarrollado un mosquito GM portador de una proteína que lo hace inmune a la infección por el parásito que causa la malaria.

Dado que la malaria altera la capacidad de reproducción de los mosquitos infectados, la variante GM podría tener una ventaja adaptativa si se liberara en la naturaleza. Esto quiere decir que, con el paso del tiempo, los insectos resistentes podrían sustituir a los mosquitos naturales, poniendo fin así a la diseminación del parásito. Sin embargo, esta estrategia ha sido rechazada por algunos grupos defensores del medio ambiente, ya que conllevaría la sustitución de una especie natural por una variante modificada genéticamente. Hasta el momento, el mosquito GM no ha sido liberado en la naturaleza.

Al combinar estas técnicas, fue posible crear ratones que carecían casi por completo de genes (a pesar de que al anular cualquier gen, en ocasiones los efectos son letales). Los primeros ratones *knockout* carecían de un gen denominado HPRT, que en el ser humano causa una enfermedad infrecuente denominada síndrome de Lesch-Nyhan; al poco tiempo se crearon ratones que carecían de los genes asociados a la fibrosis quística, el cáncer y otras enfermedades humanas.

En la actualidad, los genetistas que pretenden definir la función de un gen pueden crear ratones en los que dicho gen está anulado, lo que les permite observar los efectos. Cuando se anula el gen que codifica la proteína miostatina, el resultado es una especie de «superratón» cuyos músculos tienen un tamaño

extraordinariamente grande. Los ratones que carecen de otro gen «pierden el miedo» y se «abrazan» a los gatos. Hoy día los científicos pueden crear modelos a medida de las enfermedades humanas que les interesan, con objeto de investigar su progresión o de evaluar el efecto de posibles medicamentos. Por ejemplo, *Frantic* es un ratón *knockout* propenso a la ansiedad, mientras que hay otras cepas susceptibles a la enfermedad de Alzheimer, la cardiopatía, la enfermedad de Parkinson o la diabetes.

Farmacia animal El hilo de telaraña es una de las fibras más resistentes que conoce la ciencia, con una resistencia a la tensión cinco veces superior a la del acero. Esta propiedad lo hace atractivo para la industria, para la fabricación de cables, suturas, ligamentos artificiales o incluso chalecos antibalas; sin embargo, tiene un gran inconveniente. Las arañas elaboran muy poca cantidad, y estos insectos son carnívoros territoriales de crianza imposible. La ingeniería genética ha ofrecido una solución ingeniosa a la que suele denominarse *pharm* (de *farm* [cultivar] y *pharmaceutical* [fármaco]). La compañía canadiense Nexia ha introducido dos genes de arañas en cabras, que ahora segregan en su leche proteínas del hilo de telaraña. Se pueden obtener grandes cantidades de estas proteínas para hilar fibras de todo tipo.

¿Es una crueldad la aplicación de técnicas de ingeniería genética a los animales?

El proceso a través del cual se llevan a cabo las técnicas de ingeniería genética no conlleva ningún peligro para el bienestar de los animales, aunque los genes anulados o añadidos pueden inducir efectos perjudiciales, según cuáles sean. No hay ninguna razón para considerar que los animales GM *pharmed* van a ser diferentes de los que se crían de manera convencional: la evidencia obtenida a través de las «cabras araña» y de los cerdos productores de ácidos grasos omega-3 no sugiere que vaya a haber ningún problema. Sin embargo, muchos animales de laboratorio GM —la mayor parte de ellos ratones— son creados con el único objetivo de servir como modelo de alguna enfermedad humana, de manera que posiblemente exista en muchos casos un grado de sufrimiento. Algunos de estos animales se utilizan para evaluar nuevos medicamentos o técnicas quirúrgicas. Sin embargo, las dos terceras partes de los ratones GM que se crean en Reino Unido tienen el objetivo de proporcionar células o de mantener colonias de cría, y estos animales nunca son sometidos a experimentos.

La compañía norteamericana GTC Biotherapeutics ha aplicado una estrategia similar con la introducción de genes humanos en cabras, que ahora segregan en su leche un producto que estimula la coagulación de la sangre. En 2006 se creó el fármaco denominado ATryn, el primer producto médico *pharmed* aprobado para su uso en humanos.

Y un grupo de científicos de la Universidad de Harvard ha introducido un gen del gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* en cerdos, de manera que ahora producen ácidos grasos omega-3. Las dietas ricas en estos nutrientes están relacionadas con una potenciación de la función cerebral y con una disminución del riesgo de cardiopatía, aunque los ácidos grasos omega-3 sólo se encuentran en el pescado azul. Los cochinitos que podrían convertir el beicon en un alimento sano se han llamado, por consiguiente, *Salmón (Salmon)*, *Atún (Tuna)* y *Trucha (Trout)*. No hay nada que sugiera que el consumo de carne, leche o huevos GM pueda ser peligroso; el grado de aceptación de los consumidores es otra cuestión.

Otra aplicación muy interesante de la ingeniería genética animal es la perspectiva de crear cerdos con órganos «humanizados» que no serían rechazados por el sistema inmunitario de los pacientes a los que se podrían trasplantar. Cada año mueren miles de enfermos en lista de espera para un trasplante renal, cardíaco o hepático, y los órganos del cerdo tienen un tamaño apropiado para su uso en el ser humano.

Sin embargo, este tipo de «xenotrasplante» todavía podría fracasar en otro aspecto de la genética. El genoma del cerdo contiene el ADN de virus incluidos en su código genético a lo largo de millones de años de evolución. A pesar de que estos retrovirus endógenos porcinos (PERV, *porcine endogenous retroviruses*) no hacen que los animales sean peligrosos, algunos de ellos parecerían capaces de infectar las células humanas en cultivo. No obstante, la genética también podría solucionar este problema: los científicos han identificado los receptores a través de los cuales los PERV se introducen en las células, de manera que podría ser posible desactivarlos y limitar así cualquier amenaza que pudieran representar para la salud.

Cronología:

1974: Rudolf Jaenisch (nacido en 1942) crea el primer ratón GM

1988: Creación de OncoMouse, un modelo transgénico murino para la investigación sobre el cáncer

1989: Las investigaciones de Martin Evans (nacido en 1941), Mario Capecchi (nacido en 1937) y Oliver Smithies (nacido en 1925) dan lugar a la creación de los primeros ratones *knockout*

2000: Creación de las «cabras araña» modificadas genéticamente mediante la introducción de un gen que da lugar a la aparición en su leche de proteínas de hilo de telaraña

2006: ATryn se convierte en el primer medicamento *pharmed* aprobado para su comercialización

La idea en síntesis: los animales GM salvan vidas humanas

Sean Carroll, del Instituto Tecnológico de California:
« Todos los animales complejos (moscas y papamoscas,
mariposas y cebras, y también el ser humano)
comparten un “juego de herramientas” de “genes
maestros” que controlan y determinan la formación y la
configuración de sus cuerpos » .

A través del microscopio, los embriones en fase temprana de todos los mamíferos son tan parecidos que resultan indistinguibles. Ni siquiera el ojo de un observador experto puede determinar si un grupo constituido por unas pocas células se va a convertir más adelante en un ratón, una vaca o una persona. Todos estos embriones tempranos se forman de la misma manera, a través de la fusión de un óvulo y un espermatozoide (cada uno de los cuales contiene la mitad de los cromosomas de un genoma), y su desarrollo sigue un patrón similar durante las primeras semanas de vida intrauterina.

Este hecho no es sorprendente desde un punto de vista evolutivo. Los seres humanos y los ratones se separaron como especies hace sólo alrededor de 75 millones de años, y tiene sentido que nuestro crecimiento embrionario temprano sea similar al del ratón. Sin embargo, los humanos y las moscas de la fruta muestran entre sí una relación mucho más distante. Nosotros somos vertebrados y las moscas de la fruta no lo son; nuestro último ancestro común (posiblemente algo que podríamos denominar « gusano plano redondeado ») lleva desaparecido bastante más de 500 millones de años.

No obstante, la nueva ciencia constituida por la biología del desarrollo evolutivo (*evo-devo*, *evolutionary development*) ha demostrado que, desde el punto de vista genético, el ser humano y la mosca tienen muchas similitudes. A pesar de nuestras numerosas diferencias fisiológicas, muchos de los genes que dan lugar a la formación de los cuerpos de los seres humanos y de las moscas no es que sean similares, sino que son idénticos. Los mismos segmentos de ADN determinan la posición de los ojos compuestos de las moscas y de los ojos simples del ser humano, al tiempo que disponen en ambas especies las distintas partes del cuerpo en el orden correcto. Son algo así como « programas de *software* » universales que funcionan con toda naturalidad tanto en el *hardware* de *Drosophila melanogaster* como el de *Homo sapiens*.

El «juego de herramientas genéticas» del desarrollo La ciencia del desarrollo evolutivo combina la genética y la biología, y determina cómo el genotipo define

el fenotipo.

Sus aportaciones clave comenzaron a principios de la década de 1980, cuando los científicos alemanes Janni Nusslein-Volhard y Eric Wieschaus utilizaron diversos productos químicos para inducir mutaciones aleatorias en las moscas; después, las cruzaron y estudiaron el desarrollo de sus descendientes desde la fase embrionaria hasta la fase adulta. Cuando una mutación daba lugar a un efecto interesante —aparición de alas extra en un insecto o de patas en su cabeza—, estos dos científicos recorrían el proceso en el sentido inverso para determinar cuál era el gen responsable. Así, pudieron definir la función de decenas de genes, y determinaron los puntos en los que los genes indicaban al embrión cómo debía desarrollarse.

Denominación de los genes

Aunque en la actualidad hay numerosas reglas para denominar a los genes, los científicos que efectuaron los primeros descubrimientos genéticos tenían total libertad para llamarlos como les pareciera más adecuado. Así, la genética está repleta de términos imaginativos. Uno de los primeros genes identificados en el «juego de herramientas» del desarrollo fue denominado *hedgehog* («erizo») debido a que las larvas de la mosca de la fruta que carecen de una copia activa de este gen son cortas y peludas, con cierta similitud a los erizos. Los mamíferos poseen un gen relacionado con el anterior que fue denominado *Sonic hedgehog* con referencia al personaje de un videojuego, mientras que el gen correspondiente en los peces se denominó *tiggywinkle* en referencia al protagonista con púas que aparece en los libros de Beatrix Potter.

La mosca de la fruta presenta una mutación que se denominó *Cleopatra* debido a que es letal cuando aparece en combinación con un gen llamado *asp* («áspid»). Otra mutación es la denominada *Ken and Barbie*: al igual que los muñecos, las moscas portadoras de esta mutación carecen de genitales externos. Muchos de los genes clave descubiertos por Nusslein-Volhard y Wieschaus han mantenido sus denominaciones en alemán, como *kruppel* («lisiado») y *gurken* («pepino»). En otras ocasiones, incluso las mentes creativas se quedan atascadas: el gen denominado *ring* («anillo») no tiene nada que ver con la forma o la función de un anillo; es una abreviatura de su denominación auténtica: *Really Interesting New Gene* (nuevo gen realmente interesante).

Se demostró que había sólo 15 genes que controlaban la organización de los embriones tempranos. Entre ellos, los genes Hox (abreviatura de *homeobox*, un segmento de ADN de 180 letras que comparten todos estos genes), que determinan la configuración del embrión de la mosca, estableciendo que tenga una parte anterior y otra posterior, y que posea segmentos y zonas laterales; se localizan en el cromosoma en el mismo orden en el que configuran el cuerpo, desde la cabeza hasta el abdomen. Los genes Hox indican a la cabeza que desarrolle antenas, y al tórax que desarrolle alas y patas. Cuando estos genes mutan, el resultado es la aparición de insectos monstruosos: por ejemplo, moscas con patas en la zona en la que tendría que haber antenas.

A pesar de que los ratones (y el ser humano) poseen más genes Hox que las moscas, su función es exactamente la misma, es decir, la configuración de las distintas partes corporales en el orden en el que dichos genes se sitúan en los cromosomas. Son los elementos clave de una especie de «juego de herramientas genéticas del desarrollo» con el que los embriones adquieren su forma. Estos genes son tan similares que es incluso posible trasplantarlos de un animal a otro sin que pierdan su función. El silenciamiento de un gen Hox en una mosca y su sustitución por el mismo gen de un ratón va a dar lugar a un efecto a menudo imposible de determinar. Lo mismo ocurre con los genes Hox del ser humano.

Los genes Hox son las herramientas más básicas que participan en la configuración del cuerpo. Se han identificado otros muchos genes de este tipo, y todos ellos realizan tareas similares en las distintas especies. Por ejemplo, el gen de la anoftalmía bilateral (ausencia de los globos oculares) se denomina así porque en las moscas que carecen de éste no tienen ojos. Si anulamos este gen en una mosca y lo sustituimos por el gen equivalente del ratón, la mosca tendrá unos ojos normales para su especie. Este hecho es especialmente singular, y a que los insectos poseen ojos compuestos, mientras que los ojos de los mamíferos son simples. Parece que la instrucción del gen fuera: «Haz que aparezca un ojo del tipo del que aparecería normalmente», al tiempo que las demás instrucciones genéticas especifican cuál es el tipo de ojo apropiado para la especie.

**«En aquella época no lo sabíamos, pero después descubrimos
que todo en la vida tiene una gran similitud, que los mismos
genes que son operativos en las moscas también lo son en las
personas.»**

Eric Wieschaus

Interruptores genéticos El hecho de que la configuración de especies muy distintas y con distribuciones corporales radicalmente diferentes dependa de un

conjunto bastante pequeño y básico de genes que codifican la morfología del cuerpo plantea una cuestión obvia. Si compartimos estos genes con las moscas y los ratones, ¿por qué las personas no tenemos alas, antenas y segmentos, o bien hocicos con bigotes y colas?

La respuesta parece estar en los denominados « interruptores genéticos » que activan y desactivan los genes, algunos de los cuales son proteínas denominadas « factores de transcripción » : se unen a secuencias denominadas promotoras y potenciadoras que se sitúan alrededor de los genes y que aumentan o disminuyen su activación. Otras proteínas de este tipo están controladas por el 98% del genoma que no está implicado en la producción de proteínas: los segmentos que carecen aparentemente de sentido y que denominamos « ADN basura » . Muchos de estos segmentos parecen desempeñar una función clave en los mensajes de activación e inactivación que se envían a los genes.

Lo que hacen los genes Hox, así como los demás elementos del « juego de herramientas genéticas » , es establecer redes de proteínas de tipo interruptor en células concretas, según su posición en el cuerpo. A su vez, estas redes determinan cuáles son los genes que se van a activar y cuáles los que van a permanecer en fase inactiva.

Las proteínas interruptor genéticas nos ayudan a resolver el misterio que rodea el hecho de que un número tan escaso de genes humanos (aproximadamente 21.500, según ha revelado la secuenciación del genoma) sea capaz de construir un organismo tan sofisticado. La maravillosa complejidad del ser humano sólo se debe en parte a la presencia de genes que tienen instrucciones para elaborar proteínas específicas de nuestra especie. El desarrollo evolutivo nos demuestra que la intrincada red de proteínas interruptor que dirige esta orquesta genética tiene tanta o más importancia.

Cronología:

1859: Darwin publica *El origen de las especies*

1865: Mendel define las leyes de la herencia

Principios del siglo XX: Desarrollo de la síntesis evolutiva moderna

Década de 1980: Descubrimiento de los genes *Hox*, que determinan la configuración corporal

2001: El Proyecto Genoma Humano revela que sólo alrededor del 2% del genoma contiene genes que codifican proteínas

La idea en síntesis: los genes construyen los cuerpos y las células

Christopher Reeve (fallecido en 2004), un actor con tetraplejía y defensor de la investigación sobre células madre: « Las células madre embrionarias ... son, en efecto, un kit de autorreparación para el ser humano » .

En una antigua leyenda gaélica, Tir na Nog era la tierra de la eterna juventud, en la que no existía la enfermedad, el envejecimiento ni la muerte. Ian Chalmers, de la Universidad de Edimburgo, un escocés orgulloso de su ascendencia celta, recordaba esta historia en 2003 cuando identificó un gen con propiedades extraordinarias.

Este gen sólo estaba activado en las células de los embriones en fase temprana, y parecía desempeñar una función clave en su capacidad para copiarse a sí mismas de manera indefinida, y también para transformarse en cualquiera de los 220 o más tipos celulares que posee el cuerpo del ser humano adulto. Chalmers lo denominó *Nanog*, y es uno de los elementos genéticos clave para explicar las propiedades únicas que poseen las células madre embrionarias (CME).

Las CME son la materia prima a partir de la cual se originan los huesos, el cerebro, el hígado y los pulmones. Solamente existen en los embriones iniciales, en los que las células todavía no se han diferenciado y transformado en los tejidos especializados del cuerpo adulto. Dado que son « pluripotentes », debido a su capacidad para originar cualquiera de los tejidos adultos, tienen un enorme potencial en el contexto de la medicina. Pueden producir tejidos que sustituyan a los que quedaron destruidos o alterados a consecuencia de enfermedades como la diabetes, la enfermedad de Parkinson y la parálisis de origen medular, aunque también son motivo de controversia. Dado que se obtienen a partir de embriones, algunos grupos consideran que su uso no es ético.

La controversia sobre las células madre En 1981, un equipo de la Universidad de Cambridge dirigido por Martin Evans aisló por primera vez las CME del ratón. Y en 1998, un grupo dirigido por Jamie Thomson, de la Universidad de Wisconsin, aisló CME humanas, lo que permitió concebir la esperanza de tratar diversas enfermedades.

Si fuera posible convertir CME en neuronas productoras de dopamina, que se destruyen en la enfermedad de Parkinson, quizá se podrían trasplantar en el intento de tratar esta enfermedad. En la diabetes, las CME se podrían utilizar en los islotes pancreáticos para producir nuevas células beta que produjeran insulina.

En general, la investigación con este tipo de células se ha llevado a cabo en embriones desechados tras la realización de técnicas de fecundación *in vitro*. En estos experimentos se ha demostrado que es posible convertir estas células en colonias o «líneas» que se autoperpetúan, generalmente sobre un lecho de células de ratón que ofrece los nutrientes más importantes (pero esta técnica está siendo abandonada progresivamente). En la actualidad, los científicos están investigando las características genéticas y químicas que hacen que las CME sean pluripotentes, con el objetivo de conseguir que más adelante se transformen en tejidos especializados.

Células madre del adulto

Las células madre no son específicas de los embriones. Hay varios tipos de células madre que también pueden hallarse en los tejidos de los fetos, los niños y los adultos, y que actúan como una especie de reserva celular con la que es posible sustituir las células muertas y reparar los órganos lesionados. La médula ósea es especialmente rica en células madre, así como la sangre del cordón umbilical.

La investigación sobre las células madre del adulto para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades no exige la destrucción de embriones y, por tanto, no resulta controvertida. Estas células ya se han utilizado en procedimientos terapéuticos como el trasplante de médula ósea, y en este momento se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar otras posibles aplicaciones. Sin embargo, las células madre del adulto no tienen la misma versatilidad que las CME, debido a que ya han iniciado su camino hacia la diferenciación en distintos tejidos especializados. En consecuencia, es posible que su utilidad para el tratamiento de algunas enfermedades sea inferior a la de las CME. La mayor parte de los científicos considera que esta prometedora línea de investigación médica se debería llevar a cabo en paralelo a los estudios con CME, y no en sustitución de éstos.

Esta línea de trabajo ha sido rechazada por quienes consideran que no hay ningún motivo, ni siquiera la investigación sobre tratamientos que podrían salvar vidas, para destruir un embrión. Estas críticas están fundamentadas en creencias religiosas y las personas que las expresan se oponen también al aborto. Países como Reino Unido, China, Japón, India y Singapur están a favor de estas técnicas, y la investigación sobre CME es financiada con dinero público. En otros

países como Alemania e Italia la han prohibido total o parcialmente.

La controversia ha adquirido mayor relieve en Estados Unidos, la máxima superpotencia científica del mundo y también un país con una muy influyente derecha política con firmes fundamentos religiosos. En 2001, el presidente Bush anunció que los fondos federales sólo se podrían utilizar para el estudio de líneas de CME que ya existieran en ese momento, un compromiso que satisfizo a pocos. El grupo defensor de los derechos de los embriones todavía estimaba que cualquier forma de investigación de este tipo era inmoral. Los científicos consideraban esta normativa innecesariamente restrictiva, y destacaban el hecho de que, dado que las líneas celulares existentes se originaron a partir de células de ratón, eran inadecuadas para su aplicación en los trasplantes. No obstante, varios estados, principalmente California, han ofrecido sus propios fondos económicos para la investigación con CME, y las compañías privadas también siguen invirtiendo.

El camino al tratamiento Hasta el momento no se han utilizado CME para el tratamiento de ninguna enfermedad médica humana. No obstante, estas células y han sido estimuladas en el laboratorio para su diferenciación hacia una amplia gama de tipos tisulares utilizados con buenos resultados en el tratamiento de procesos patológicos, como la enfermedad de Parkinson, la distrofia muscular y la parálisis, en animales de experimentación. Los descubrimientos genéticos también han ayudado a los científicos a crear un nuevo tipo de células madre pluripotentes a través de la reprogramación de los tejidos adultos, lo que podría solucionar algunas de las dificultades éticas a las que se enfrenta este tipo de tecnología.

Al igual que *Nanog*, se han identificado otros genes que se expresan con un patrón concreto en las CME. Entre ellos, los genes denominados Oct-4 y LIN28, y tres «familias» de genes denominados Sox. En la actualidad, es posible modificar genéticamente tejidos adultos para activar estos genes e invertir el proceso de desarrollo en células cutáneas, de manera que adquieran la pluripotencialidad de las células embrionarias. En 2006, un equipo de investigación japonés dirigido por Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kioto, lo logró por primera vez en ratones; en 2007, Yamanaka y Thomson repitieron esta proeza en seres humanos. Las células madre pluripotentes inducidas (IPS, *induced pluripotent stem cells*) ya se han utilizado en el tratamiento de la anemia drepanocítica del ratón.

Las células IPS podrían aventajar a las CME convencionales. Dado que se obtendrían de los tejidos de los pacientes que necesitan tratamiento, son genéticamente idénticas a sus células y, por ello, su sistema inmunitario no las rechazaría. Además, se pueden generar sin necesidad de destruir embriones humanos.

Sin embargo, estas ventajas no hacen que la investigación con CME haya

quedado obsoleta, pues las técnicas que se utilizan en la actualidad para la producción de células IPS son demasiado peligrosas para su uso en los tratamientos. La modificación genética se lleva a cabo con un virus que puede estimular el crecimiento del cáncer, como también puede hacerlo uno de los genes modificados, denominado c-Myc.

El estudio de las células IPS está todavía en sus fases iniciales y aún no sabemos si se van a comportar exactamente de la misma forma que las CME. Los científicos que trabajan con CME consideran imprescindibles el estudio simultáneo del comportamiento de ambos tipos de células. Uno de estos tipos celulares podría ser mejor que el otro para ciertas indicaciones, pero todavía es demasiado pronto para saberlo.

Cronología:

1981: Martin Evans aísla células madre en ratones

1998: Jamie Thomson (nacido en 1958) aísla CME en humanos

2006: Shinya Yamanaka (nacido en 1947) crea en el ratón células madre pluripotentes inducidas

2007: Yamanaka y Thomson crean en el ser humano células madre pluripotentes inducidas

La idea en síntesis: los genes crean células maestras

Ian Wilmut: « Las posibilidades de la clonación para aliviar el sufrimiento a medio plazo ... son tan grandes que creo que sería una inmoralidad renunciar a la clonación de embriones humanos con este objetivo» .

La famosa oveja *Dolly* nació el 5 de julio de 1996. Creada por Keith Campbell e Ian Wilmut, del Instituto Roslin en Edimburgo, fue el primer mamífero obtenido mediante la clonación de una célula adulta. Dado que el ADN clonado se obtuvo de una glándula mamaria, Campbell y Wilmut le dieron a la oveja el nombre de una cantante de *country* con abundante pecho, Dolly Parton.

Aunque ya se habían clonado ranas y peces, y en la década de 1980 varios científicos rusos habían clonado un ratón, al que llamaron *Masha*, mediante la introducción del núcleo de una célula madre embrionaria (CME) en un óvulo vacío, sin embargo, hasta aquel momento, todos los intentos para conseguir que un embrión de mamífero aceptara el ADN de un animal adulto habían fracasado. En los mamíferos hay ciertos genes que son esenciales para el desarrollo embrionario y que siempre están desactivados en las células somáticas adultas, a través de un proceso denominado metilación, lo que aparentemente hacía imposible la clonación.

Sin embargo, Campbell y Wilmut extrajeron el núcleo de una célula somática (adulta) de una oveja y lo introdujeron en un óvulo al que previamente habían extraído el núcleo; después, estimularon la división celular mediante la aplicación de corrientes eléctricas, método, al parecer, capaz de reprogramar el núcleo y de deshacer la metilación. *Dolly* compartía todo su ADN nuclear con el de la célula somática donante. Solamente el ADN de sus mitocondrias procedía de la oveja que había aportado el óvulo.

La técnica denominada transferencia del núcleo de la célula somática (SCNT, *somatic cell nuclear transfer*), no era eficiente: necesitaron hasta 277 intentos para conseguir el nacimiento de *Dolly*. No obstante, abrieron una línea de trabajo llena de expectativas.

Clonación terapéutica Las CME pueden crecer en cualquier tejido del cuerpo y, por tanto, podrían sustituir a células enfermas o dañadas. La SCNT hizo ver que la «clonación terapéutica» podría llegar a tener utilidad médica. Si fuera posible obtener células madre procedentes de un embrión clonado a partir del paciente, tendrían su mismo código genético y sería posible trasplantarlas sin temor al rechazo por parte del sistema inmunitario.

La SCNT también podría permitir la creación de modelos de enfermedad. Sería posible utilizar el ADN de pacientes con diversos procesos patológicos con el objetivo de obtener CME clonadas portadoras de los defectos genéticos, y evaluar nuevos fármacos. Sin embargo, sería necesaria, en primer lugar, la clonación de embriones mediante la técnica SCNT, una tarea que se enfrentaba a dos obstáculos: uno de tipo ético y otro de tipo técnico. Incluso personas que aprueban la investigación con CME ponen objeciones a la clonación terapéutica, ya que esta línea de trabajo permitiría avanzar en el camino de la clonación de bebés humanos. La cuestión técnica más importante es que, aunque la SCNT se utilizó enseguida para la clonación de ratones, cerdos, ganado vacuno y gatos, su aplicación en los primates es mucho más difícil.

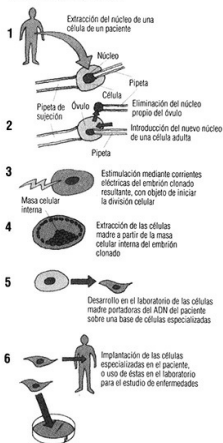
Alimentos clonados

Las posibilidades de la clonación no se limitan a la medicina, sino que sus primeros resultados posiblemente van a tener lugar en el terreno de la cría de animales de granja. La técnica SCNT se puede utilizar para clonar el ganado de primera con capacidades excepcionales para la producción de leche o de carne, con el objetivo preservar los perfiles genéticos que hacen que estos animales tengan valor para los ganaderos. Los clones de estos animales no deberían ser sacrificados (son demasiado caros), sino que tendrían que ser utilizados como animales de cría.

Las agencias de seguridad alimentaria estadounidense y europea han declarado que no hay razones científicas para considerar que la carne procedente de los animales clonados y de sus descendientes no sea segura para el consumo humano. La principal objeción se basa en el bienestar de los animales: las técnicas de clonación son todavía ineficientes y muchos de los clones presentan malformaciones congénitas. En cualquier caso, podemos apostar, con toda seguridad, que la carne y la leche de estos animales va a llegar pronto a nuestras mesas.

El asunto Hwang Los países que permiten la investigación con CME consideran que el potencial médico de la clonación terapéutica compensa los riesgos que conlleva y han permitido esta aplicación de la SCNT, aunque han prohibido su uso en la reproducción humana. En febrero de 2004, un grupo de científicos de Corea del Sur consiguió superar las dificultades técnicas de este proceso. En un artículo

Clonación terapéutica



publicado en la revista *Science*, un equipo de investigación dirigido por Woo-Suk Hwang comunicó la creación del primer embrión humano clonado en todo el mundo y también la extracción de CME. En mayo de 2004 Hwang anunció un logro aún mayor, la creación de 11 líneas de CME, cada una de ellas genéticamente correspondiente a un paciente distinto. Finalmente, también señaló haber refinado hasta tal punto la técnica del SCNT que eran suficientes menos de 20 óvulos para la producción de una colonia de células clonadas.

Sin embargo, era demasiado bueno como para ser verdad. En noviembre de 2005 se descubrió que sus células madre clonadas habían sido falsificadas. Con respecto a sus supuestos logros, sólo la creación de *Snuppy* (el primer perro clonado) resistió un análisis genético independiente. Hwang había cometido un gran fraude científico.

En 2005, un equipo de la Universidad de Newcastle y dos compañías norteamericanas dieron un paso importante hacia la clonación de embriones humanos. Ninguno de estos grupos ha conseguido todavía producir células madre clonadas, pero sí han podido extraerlas a partir de embriones de mono clonados.

En cualquier caso, la clonación terapéutica ha perdido interés desde el asunto Hwang. Los óvulos humanos son esenciales, y siempre habrá una gran escasez, ya que no se pueden donar sin riesgos. Es decir que, incluso si fuera posible clonar células a partir de los pacientes, la técnica sería prohibitivamente cara. En lo que se refiere al tratamiento, muchos consideran que sería más práctico utilizar células madre pluripotentes a partir de técnicas de reprogramación de los tejidos adultos o bien de bancos de CME convencionales genéticamente compatibles con las de los pacientes.

Otra estrategia en el terreno de la investigación es el uso de la SCNT para introducir núcleos de células humanas en óvulos vacíos de animales, con el objetivo de crear «híbridos citoplásmicos» portadores de un material genético que sería

«El tiempo y el dinero necesarios para conseguir estas soluciones específicas de clonación hacen que sea poco probable que la SCNT

humano en el 99,9%. Aunque este método no tendría utilidad terapéutica, permitiría crear modelos celulares de enfermedades. La técnica SCNT que permitió crear a la oveja *Dolly* no podrá emplearse nunca para la creación de células clonadas que sirvan para producir órganos susceptibles de ser trasplantados a los pacientes, pero todavía puede ser una herramienta médica de gran valor.

llegue a convertirse en una solución práctica y de uso generalizado.»

Ruth Faden, científica especializada en células madre

Parque Jurásico

En la película *Parque jurásico*, estrenada en 1993, se consigue revivir a los dinosaurios mediante técnicas de clonación, utilizando el ADN de mosquitos que se habían alimentado de su sangre y que permanecieron conservados en ámbar. A pesar de su gran poder de convicción, no deja de ser ciencia ficción, y la mayor parte de los científicos lo considera imposible en la práctica. El ADN de las criaturas que vivieron hace decenas de millones de años estaría, casi con total seguridad, demasiado degradado para su posible uso en técnicas de clonación. Por encima de todo, estos animales no tienen parientes vivos suficientemente cercanos en cuyos óvulos se pudiera inyectar el ADN de los dinosaurios.

Sin embargo, la clonación se podría utilizar para hacer revivir a criaturas que se han extinguido en épocas más recientes. En Australia se está llevando a cabo un proyecto para clonar el tigre de Tasmania a partir del ADN del último animal conocido, que murió en 1936. También sería posible hacer revivir al mamut: parece que un espécimen excepcional recuperado del permafrost siberiano contiene un ADN de calidad suficiente como para justificar el intento. El elefante podría actuar como donante de óvulos y como madre sustituta.

Cronología:

1952: Clonación de la primera rana

1986: Clonación de un ratón con uso del núcleo de una célula madre embrionaria

1996: Ian Wilmut (nacido en 1944) y Keith Campbell (nacido en 1954) crean la oveja *Dolly*

2004: Woo-Suk Hwang (nacido en 1953) comunica la creación del primer

embrión humano clonado

2005: Se demuestra que la investigación de Hwang era un fraude; sin embargo, un equipo británico tiene éxito en el objetivo de la clonación de un embrión humano

La idea en síntesis: los clones son copias genéticas

Lord May, presidente de la Royal Society: « Son pocas las personas que no están de acuerdo en que sería una actitud extremadamente irresponsable aplicar esta insegura tecnología en humanos. Por tanto, es importante que en todos los países se promulguen leyes eficaces que disuadan a los piratas de la clonación» .

El periodo que va desde la Navidad hasta Año Nuevo es siempre una época tranquila para los medios de comunicación. En 2002, una desconocida secta defensora de los ovnis se las apañó para que no fuera así. El 27 de diciembre, los raelianos, un grupo fundado por un periodista deportivo que creía que los seres humanos habían sido creados por extraterrestres, convocaron una conferencia de prensa en la que pretendían comunicar el nacimiento de una niña llamada Eve. Sostenían que era el primer ser humano clonado.

Este cuento navideño apareció en los titulares de prensa de todo el mundo, a pesar de que para los expertos era claramente una patraña. En aquella época, ni siquiera los investigadores más respetados habían conseguido clonar un embrión humano, y no digamos un recién nacido vivo, además de que los raelianos nunca habían clonado nada más allá de una rana. No aportaron pruebas de la existencia de Eve, a pesar de que estaban dispuestos a que se le realizara cualquier tipo de prueba genética que demostrase su reivindicación. La secta había creado una compañía que ofrecía, por 200.000 dólares, al servicio de clonación a las parejas que quisieran hacer revivir a un hijo muerto. Toda esta historia parecía un cínico ardid publicitario.

En cualquier caso, el asunto de los raelianos provocó indignación e incredulidad. Los científicos señalaron que, aunque la clonación funcionaba ocasionalmente en los animales, era una técnica muy ineficiente que generaba decenas de abortos y malformaciones congénitas graves por cada nacimiento de un ser vivo. Intentarla para la reproducción humana sería algo extremadamente contrario a la ética.

Incluso si la técnica fuera segura, la sola idea de clonar personas suscitaba un sentimiento de repulsa generalizado. Forzar a un individuo a compartir el ADN de otro era considerado por muchos un insulto a la dignidad humana. Leon Kass, director del consejo de asesoría bioética del presidente Bush, señaló que: « El individuo clonado cargaría con el mismo genotipo de una persona que ya había vivido» . La vanidad de un millonario megalómano o la confusa aflicción de unos padres que hubieran perdido a su hijo podrían llevar a la creación de una vida

que tendría lugar a la sombra de otra.

Los raelianos parecían gente extraña, pero no estaban solos. Dos médicos inconformistas especializados en temas de fecundidad, Severino Antinori y Panayotis Zavos, comunicaron haber conseguido un resultado similar. Sus reivindicaciones hicieron que la mayor parte de los gobiernos prohibiera la clonación reproductiva y que Naciones Unidas también propusiera una prohibición universal.

La clonación en la ficción

La clonación reproductiva es un elemento esencial en la ciencia ficción, que ha perpetuado la creencia errónea de que los clones pueden ser idénticos, en todos los sentidos, a los individuos que donan el ADN para su creación. En general, en las películas, los clones y los individuos de cuyo ADN proceden son representados por el mismo actor, aunque en la práctica no hay ninguna garantía de que tuvieran algo más allá de cierto parecido familiar. Arnold Schwarzenegger representa al personaje y su clon en *El sexto día*, como también lo hace Ewan McGregor y Scarlett Johansson en *La isla* y Michael Keaton en *Multiplicity*. En *La guerra de las galaxias: el ataque de los clones*, Temuera Morrison va incluso más lejos y representa tanto al cazador de recompensas Jango Fett como a todo un ejército clonado a partir de su ADN.

¿Cómo sería un clon humano? En ausencia de pruebas ofrecidas por los raelianos, podemos dar por seguro que hasta el momento no ha nacido ningún clon humano. Sin embargo, esta hazaña puede no ser imposible y podría tener lugar en un país sin voluntad o capacidad para impedirlo. ¿Cómo sería una persona clonada si finalmente existiera?

Para empezar, sería posiblemente un ser deforme, en el caso de no haber nacido muerto. La clonación animal ha mejorado desde la época en la que fueron necesarios 277 óvulos para la creación de la oveja *Dolly*, pero todavía es un método cuajado de dificultades técnicas, especialmente en lo que se refiere a la clonación de los primates. El proceso de transferencia del núcleo de la célula somática sólo parece reiniciar correctamente el ADN de la célula adulta en unos pocos casos, y los clones de todas las especies animales nacen con un tamaño corporal excesivo o con malformaciones cardíacas y pulmonares. Los que sobreviven a las fases iniciales de la vida mueren durante su juventud; de hecho,

la oveja *Dolly* falleció a los 6 años de edad, la mitad de la esperanza de vida normal de una oveja, tras desarrollar una enfermedad pulmonar; se desconoce si ésta tuvo relación con la clonación. También presentan acortamiento de los telómeros (estructuras situadas en los extremos de los cromosomas y que actúan como elemento de protección frente a las lesiones del ADN), dato que indica un proceso de envejecimiento prematuro. Hay que esperar que los clones humanos sufran también todos estos problemas. Los costes que representan los abortos y los niños fallecidos y con malformaciones explican que casi todos los científicos contemplan la clonación reproductiva, hoy día, como contraria a la ética.

Un clon humano compartiría todo su ADN nuclear con la persona a partir de la cual fue creado. Sin embargo, esto no significa necesariamente que el clon fuera una copia exacta de su progenitor, con un aspecto físico, unas capacidades y una personalidad idénticos. A pesar de que la genética influye en estos rasgos, no los determina de manera absolutamente precisa. Los gemelos idénticos o monocigóticos comparten todo su ADN y, a pesar de que muestran entre sí una similitud mayor que los gemelos dicigóticos, no son, en modo alguno, exactamente iguales.

En realidad, los clones podrían presentar más diferencias respecto a sus progenitores donantes que las que existen entre los gemelos idénticos, dado que no habrían compartido el mismo útero ni tampoco el mismo ambiente durante la niñez, u otros factores como la familia o el grupo de amigos. Como ha señalado John Harris, filósofo especializado en bioética, «Dado que sabemos que todas estas experiencias influyen en la estructura del cerebro, no hay ninguna razón significativa para dar por hecho que un clon vaya a ser exactamente como indica el genoma del donante». El punto de vista de que la clonación se podría utilizar para resucitar a Hitler, como ocurre en la película *Los niños del Brasil*, o bien para reemplazar a un hijo muerto, es un error de concepto básico. La copia de los genes no es sinónimo de la copia de una persona.

Transferencia mitocondrial

En la actualidad, se está investigando una forma de transferencia nuclear sutilmente distinta de la clonación y que puede permitir tener hijos a mujeres que sufren enfermedades debidas a alteraciones mitocondriales. Éstas son estructuras celulares de tamaño pequeño localizadas en el exterior del núcleo y cuya función principal es la producción de energía; se heredan íntegramente de la madre. Contienen sólo unos pocos genes cuyas mutaciones pueden causar enfermedades renales, cerebrales y hepáticas que las mujeres transmiten a su descendencia.

Para evitarlo, un equipo de la Universidad de Newcastle está desarrollando un método para transferir el núcleo del óvulo de una mujer afectada a un óvulo donado, cuyas mitocondrias son normales, y del cual se ha extraído el núcleo. Después, este óvulo podría ser fecundado con espermatozoides de la pareja del paciente. Esta técnica es algo controvertida debido a que los niños concebidos mediante este método tendrían el ADN de tres progenitores: el ADN nuclear procedería de la madre y el padre, pero el ADN mitocondrial procedería de la mujer que donó el óvulo.

¿Es un error la clonación reproductiva? A pesar de que hay grandes discrepancias acerca de la moralidad de la clonación terapéutica, es difícil encontrar hoy día personas de cualquier tendencia ética que consideren aceptable la clonación reproductiva. Los aspectos de seguridad implicados son excesivos. Sin embargo, estas consideraciones se refieren sobre todo a la tecnología utilizada, y es factible que pudieran ser resueltas en el futuro. Todo ello plantea una interesante reflexión. Si la investigación animal llegara a demostrar que la clonación reproductiva es segura, algunas personas podrían intentarla, como quizá parejas infértiles. ¿Sería intrínsecamente erróneo que lo hicieran?

La clonación reproductiva humana podría acabar siendo algo imposible en todos los sentidos, o bien imposible en función de su riesgo intolerable. No es un método de replicación de individuos, y nunca va a tener demasiado interés para más que una pequeña minoría; las opciones de reproducción alternativas van a seguir siendo más fiables y baratas. Hoy día, la clonación reproductiva humana sigue estando en el terreno de los charlatanes y los piratas. Pero puede que no para siempre.

Cronología:

1986: Clonación del primer ratón a partir de una célula madre embrionaria

1996: Nacimiento de la oveja *Dolly*, el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta

2001: Reino Unido prohíbe la clonación reproductiva, al tiempo que permite la clonación terapéutica

2002: Se desecha la reivindicación por parte de la secta de los raelianos de la clonación humana

La idea en síntesis: los clones no son copias idénticas

Len Seymour, de la British Society for Gene Therapy:
« En los pacientes que carecen de un donante idóneo de médula ósea, la terapia génica representa un camino a seguir extraordinario y potencialmente curativo» .

Ashanti DeSilva es una estudiante universitaria norteamericana. Cuando nació, en 1986, no se contemplaba en absoluto la posibilidad de que pudiera alcanzar el nivel de la enseñanza secundaria, y mucho menos de que pudiera ir a la universidad. Ashanti sufría una enfermedad recesiva infrecuente denominada inmunodeficiencia combinada severa (SCID, *sever combined immune deficiency*), lo que quiere decir que su sistema inmunitario estaba alterado y que, por tanto, su exposición a cualquier microorganismo era extremadamente arriesgada.

Los niños con SCID viven de continuo al borde del desastre. Las infecciones leves para el resto de la población pueden causarles la muerte. Muchos de ellos fallecen durante la niñez, y los que sobreviven deben hacerlo protegidos y aislados del mundo exterior, razón por la cual esta enfermedad se ha denominado coloquialmente « síndrome del niño burbuja » . Sin un trasplante de médula ósea procedente de un donante genéticamente compatible, son pocos los que alcanzan la edad adulta.

No fue posible encontrar un donante idóneo para Ashanti, pero en 1990 un grupo de investigadores del National Institute of Health halló una alternativa. El equipo dirigido por French Anderson extrajo alguno de los leucocitos ineficaces de la sangre de Ashanti y los infectó con un virus modificado que era portador de una copia normal del gen defectuoso de la niña. Al introducir de nuevo las células tratadas en su torrente sanguíneo, la función inmunitaria de Ashanti mejoró en un 40%. Fue la primera paciente tratada con éxito mediante terapia génica.

Nuestros amigos los virus La terapia génica no curó a Ashanti: las células genéticamente modificadas funcionaban durante unos meses, por lo que había que repetir el tratamiento. El método sólo se utilizó en los casos en los que el trasplante de médula ósea no era una opción. En el año 2000, un equipo del Great Ormond Street Hospital londinense y otro grupo de investigación del Necker Hospital parisiense refinaron el procedimiento para corregir la mutación en la médula ósea de los niños y que era la causa de la SCID, lo que podría dar lugar a una curación definitiva. Los buenos resultados iniciales permitieron albergar la esperanza de que la estrategia propuesta pudiera ser eficaz frente a esta y a otras

enfermedades hereditarias.

El tratamiento actúa aprovechando las propiedades agresivas de uno de los enemigos microscópicos de la humanidad. Cuando los virus nos infectan, se reproducen mediante la introducción de su material genético en nuestras células, secuestrando, literalmente, los mecanismos de replicación de éstas y obligándolas a producir grandes cantidades de virus. Una de las clases de virus, la de los retrovirus, es capaz de incluirse en nuestro genoma mediante la activación de enzimas especializadas.

La medicina puede aprovechar esta capacidad de los virus para convertirlos en vectores que introduzcan ADN nuevo en las células. En primer lugar, se eliminan los genes de virulencia para que los virus sean inocuos y, después, se introducen en su código genético una copia normal del gen humano alterado. Cuando las células de un paciente son infectadas por este virus modificado, capturan el nuevo gen y comienzan a elaborar la proteína normal.

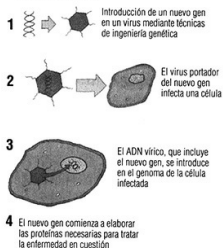
Terapia génica en las células germinales

Todas las formas de terapia génica que se han intentado hasta hoy se han aplicado a células somáticas, que constituyen la mayor parte de los tejidos y los órganos del cuerpo. Con ello se ha pretendido corregir defectos genéticos en pacientes concretos, pero —debido a que estas formas de terapia no actúan sobre las células germinales que producen los óvulos y los espermatozoides— las mutaciones se siguen transmitiendo a la descendencia.

Sin embargo, las técnicas del futuro pueden ir más allá con el diseño de las «terapias génicas que actúen sobre las células germinales» y que modifiquen los genes de los pacientes y de sus descendientes. Estas técnicas resultan más controvertidas, ya que las personas que todavía no han nacido no pueden opinar acerca de manipulaciones genéticas que podrían ocasionar consecuencias imprevistas. Sin embargo, los defensores de la aplicación de la terapia génica a las células germinales no comprenden tal alboroto, al menos cuando hablamos de enfermedades como la SCID o la fibrosis quística. Se preguntan qué habría de malo si fuera posible erradicar —para bien— un gen perjudicial dentro de un grupo familiar.

En lo que se refiere a algunos vectores víricos (como los adenovirus que causan con frecuencia cuadros de amigdalitis), el nuevo gen sólo permanece activo en las células infectadas en origen: cuando mueren, su progenie ya no

Terapia génica



expresa el rasgo añadido artificialmente. Ésta es la razón por la que Ashanti DeSilva necesita tratamientos repetidos. Sin embargo, si se utilizara un retrovirus, el nuevo gen quedaría incorporado en el genoma de las células que infectara y, así, se transmitiría a sus descendientes. El defecto genético quedaría corregido definitivamente.

Efectos adversos Los vectores víricos son clave en los métodos de terapia génica, pero también representan su principal punto débil, pues pueden afectar al cuerpo humano de manera impredecible. En el ensayo clínico Anglo-French SCID, en el

que se utilizó un retrovirus para intentar corregir la SCID, el éxito tuvo un coste considerable. Hasta el momento, cinco de los 25 niños tratados han desarrollado leucemia.

Cuando un retrovirus se incorpora en el genoma de las células del huésped, los médicos no pueden controlar todos los efectos que pueden producirse. En ocasiones, el retrovirus anula el efecto de un oncogén y desencadena un proceso de división celular incontrolada con aparición de un cáncer. Sin embargo, dado que es posible la recuperación del 80% de los niños con leucemia (mientras que la SCID no tratada es invariablemente mortal), se puede argumentar que vale la pena asumir este riesgo.

La leucemia no es la única consecuencia negativa del uso de los vectores víricos. En 1999, un muchacho de 18 años de edad llamado Jesse Gelsinger y que padecía una enfermedad hepática genética participó en un ensayo clínico sobre terapia génica diseñada para el tratamiento de su enfermedad y que se llevó a cabo en la Universidad de Pennsylvania. El paciente sufrió una reacción inmunitaria masiva al vector utilizado, un adenovirus, que causó su fallecimiento.

En los ensayos clínicos sobre terapia génica que se realizan actualmente, los adenovirus y los retrovirus están siendo sustituidos por un vector distinto, un parvovirus no patógeno denominado «virus asociado a adenovirus» (necesita los adenovirus para su replicación). A diferencia de los retrovirus, los virus asociados a adenovirus se incorporan en el genoma siempre en una misma localización segura y, a diferencia de los adenovirus, no causan normalmente enfermedades en el ser humano, lo que hace que las reacciones inmunitarias excesivas sean improbables. En un ensayo clínico llevado a cabo con este nuevo vector vírico, ha sido posible mejorar la capacidad de visión de cuatro pacientes con amaurosis congénita de Leber, una enfermedad monogénica que causa ceguera. Otra

opción prometedora la representan los vectores no víricos, como las proteínas sintéticas de dedos de cinc (*zinc-finger proteins*).

Dopaje genético

Resulta bastante complicado descubrir a los deportistas que utilizan sustancias, como la hormona del crecimiento humana, para incrementar su rendimiento físico. Sin embargo, la terapia génica podría hacerlo todavía más difícil. Los científicos ya han aplicado esta tecnología para modificar los genes de los ratones y los monos, de manera que produzcan mayores cantidades de las proteínas que incrementan su fuerza o su resistencia, como la eritropoyetina (EPO). Esta forma de «dopaje genético» por parte de los deportistas sería imposible de demostrar en la práctica. Los individuos en quienes se demostrara la producción de cantidades excesivas de EPO alegarían, con razón, que la causa son sus genes. Serían necesarias pruebas genéticas sofisticadas (aún inexistentes) para demostrar que se ha inducido deliberadamente una potenciación genética artificial.

Aunque estas últimas técnicas quizá sean más seguras y ha remitido el interés de los científicos por la terapia génica, una cosa es la modificación de tejidos perfectamente localizados, como la médula ósea y las células de la retina, y otra muy distinta la corrección de defectos genéticos que causan efectos sistémicos, como la mutación de la fibrosis quística.

Además, la mayor parte de las enfermedades no se deben al efecto de un solo gen. La diabetes puede estar en relación con docenas de genes, y al modificación de todos ellos queda fuera del terreno de lo práctico. A pesar de que la terapia génica acabará ocupando un lugar en la medicina, no es una panacea para las enfermedades hereditarias.

Cronología:

1990: French Anderson (nacido en 1936) aplica por primera vez la terapia génica con éxito

1999: Fallecimiento de Jesse Gelsinger (1981-1999) durante un ensayo clínico con terapia génica

2000: Obtención de buenos resultados con una nueva técnica de terapia génica diseñada frente a la SCID por un equipo de investigación anglofrancés

2002: Interrupción del ensayo clínico Anglo-French SCID después de que varios pacientes desarrollaran leucemia; hasta el momento, uno de ellos ha fallecido

2008: Obtención de buenos resultados con la terapia génica como estrategia terapéutica en la amaurosis congénita de Leber, una enfermedad genética que causa ceguera

La idea en síntesis: a veces, las mutaciones pueden corregirse

39 Pruebas diagnósticas genéticas

Kari Stefansson, de la compañía deCODEme: « Si un adulto decide comprobar cuál es su riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer, está en su derecho de hacerlo. Sin embargo, nadie puede forzar a otra persona a que compruebe su riesgo de padecerlo si no lo desea » .

En la ciudad inglesa de Cambridge hay un carril bici decorado con más de 10.000 rayas, cada una de uno de cuatro colores. El patrón imita la secuencia de un gen. Es el gen BRCA2, que debe su denominación a la enfermedad a la que suele dar lugar cuando está alterado: el cáncer de mama (*breast cancer*).

En los países desarrollados, una de cada nueve mujeres va a desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida. Sin embargo, entre las mujeres con mutaciones en el gen BRCA2, localizado en el cromosoma 13 e identificado en 1995, cuatro de cada cinco van a presentar esta enfermedad, y se aplica un riesgo similar a las alteraciones que afectan al gen denominado BRCA1. Ambos son « genes de supresión tumoral », cuya función básica es la de evitar que las células normales se conviertan en células cancerosas. Desafortunadamente, las mujeres que heredan mutaciones en estos genes carecen de un mecanismo clave de defensa que las hace ser especialmente vulnerable al cáncer de mama y de ovarios.

Hay miles de mujeres en cuyos árboles familiares hay numerosos antecedentes de cáncer de mama. El aislamiento de los genes BRCA ha hecho que algunas de ellas puedan descubrir si son portadoras del riesgo familiar. Cuando una mujer averigua que en alguna de sus familiares con cáncer de mama se ha demostrado la mutación en un gen BRCA, ella misma puede ser evaluada para determinar si también la ha heredado. En la mayor parte de los casos, estas medidas consisten en la realización regular de mamografías para asegurarse de la detección temprana de cualquier tumor, pero algunas mujeres optan por una mastectomía bilateral preventiva.

Casamenteros genéticos

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno mendeliano recesivo que causa lesiones neurológicas y la muerte de los pacientes, generalmente durante su niñez. La presencia del alelo responsable de esta enfermedad es frecuente entre los judíos ashkenazi,

posiblemente debido a que los portadores de una copia quedan protegidos, en parte, de la tuberculosis, una gran ventaja en los guetos en los que los judíos se han visto a menudo obligados a vivir.

En las comunidades judías ortodoxas y conservadoras es frecuente que los casamenteros arreglen los matrimonios, y en la actualidad muchos de ellos utilizan como herramienta las pruebas genéticas. Se evalúan el posible estado de portador del gen causante de la enfermedad de Tay-Sachs en los jóvenes, de manera que los portadores del alelo anómalo pueden mantenerse apartados. Si dos portadores contrajeran matrimonio, cada uno de sus hijos tendría una probabilidad del 25% de padecer la enfermedad.

Dilemas planteados por las pruebas genéticas BRCA1 y BRCA2 son dos de los genes cuyas mutaciones causan enfermedades y que, hoy día, pueden evaluarse. Por ejemplo, en todos los recién nacidos, a la semana de vida, se les realizan análisis de sangre para detectar enfermedades hereditarias como la fenilcetonuria. En Reino Unido se obtiene un resultado positivo en aproximadamente 250 lactantes cada año; la detección precoz de la fenilcetonuria permite prevenir las lesiones neurológicas que, inevitablemente, causaría esta enfermedad.

Se dispone de otras pruebas genéticas fiables que permiten diagnosticar cientos de enfermedades causadas por mutaciones en genes únicos. Tal como ocurre con la fenilcetonuria o con la hemofilia, los resultados positivos permiten la administración del tratamiento adecuado. Incluso en enfermedades incurables, como la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchenne, el diagnóstico genético puede ayudar a los médicos a controlar los síntomas y a los padres a prepararse para el futuro.

Sin embargo, algunas pruebas genéticas son más problemáticas. La enfermedad de Huntington es un ejemplo. Dado que se debe a una mutación dominante, cualquier persona con uno de sus progenitores afectado tiene una probabilidad del 50% de haberla heredado. La enfermedad de Huntington es un trastorno que aparece en edades tardías y que cursa un deterioro cognitivo progresivo; es invariablemente mortal y no tiene curación. Dado que un resultado positivo equivale en la práctica a una sentencia de muerte, muchas personas prefieren no someterse a ella.

Otro dilema genético es el que plantea la amniocentesis, una prueba que determina si un feto presenta alteraciones como el síndrome de Down. Si el resultado es positivo, no se puede hacer nada.

Comercialización de las pruebas genéticas Todas las pruebas genéticas hasta el

momento en este capítulo se llevan a cabo en el contexto de la medicina clínica: sólo se pueden realizar por indicación médica y tras un consejo genético apropiado y dirigido a las personas en las que su realización se considera adecuada. Con estas pruebas se pretende detectar mutaciones infrecuentes, pero importantes, cuyo efecto siempre es la aparición de una enfermedad o un incremento espectacular del riesgo. Sin embargo, la mayor parte de las influencias de los genes en la salud no siguen este camino: sólo dan lugar a variaciones comunes que aumentan o disminuyen ligeramente la probabilidad de que una persona sufra, por ejemplo, diabetes o una enfermedad cardiovascular. Las pruebas genéticas que permiten detectar estas variantes han planteado nuevos retos, y no sólo debido a la creciente comercialización para el uso directo de los consumidores.

En 2007 se crearon dos empresas que ofrecen este tipo de servicios, deCODEme y 23andMe. Por 1.000 dólares, estas compañías obtienen ADN a partir de una muestra de un frotis de la cavidad oral y pueden evaluar un millón de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), que son los puntos en los que el código genético varía entre los individuos. Los resultados se utilizan para valorar el riesgo del consumidor en más de 20 enfermedades, así como para evaluar otros aspectos de la fisiología hereditaria, como la calvicie masculina.

En teoría, esta información debería tener un gran valor para la salud, y a que haría que algunas personas modificaran su dieta o su estilo de vida, o conseguiría que se sometieran a exámenes regulares. Sin embargo, estas pruebas también pueden generar problemas.

Esto significa que los resultados logrados con la determinación del genotipo personal pueden ser, en muchos casos, engañosos. Existe el peligro de brindar una falsa tranquilidad, lo que podría hacer que la persona adoptara una actitud desdenosa en relación con su salud: los individuos con SNP que sugieren un riesgo bajo de cáncer pulmonar podrían tener menos deseos de abandonar el tabaquismo. Los resultados que provocan ansiedad innecesaria también pueden ser aterradores, especialmente en el caso de las personas evaluadas a través de servicios ofrecidos por Internet, sin la orientación o el consejo médicos necesarios. Si alguien presenta un alelo como ApoEε4, que incrementa en seis veces el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, ¿querría enterarse a través de un sitio web?

«Estas pruebas podrían causar una preocupación innecesaria sobre los posibles riesgos para la salud, o bien ofrecer una falsa sensación de seguridad.»

**Jeanne Owens,
investigadora británica
sobre el cáncer**

En cualquier caso, las pruebas genéticas personales son cada vez más habituales a medida que disminuye su coste económico. La secuenciación inicial

del genoma humano completo costó 4.000 millones de dólares, pero ahora es posible llevar a cabo una secuenciación personal completa por tan sólo 100.000 dólares. La mayor parte de los científicos considera que esta cifra se reducirá hasta 1.000 dólares o menos en los próximos años. Todo ello va a dar lugar a posibilidades médicas muy interesantes, a pesar de que mucha de la información que se consiga va a tener un carácter enigmático y su interpretación será diabólicamente complicada.

Genómica personal

Cuando se secuenció por primera vez el genoma humano, los resultados publicados eran valores promedio y conjuntos de datos correspondientes a varias personas. La disminución actual de los costes económicos de esta tecnología ha permitido que dos personas, Craig Venter y James Watson, hayan llevado a cabo la secuenciación de su genoma personal. El genoma de Venter tuvo un coste de 10 millones de dólares y fue publicado en 2007, mientras que el genoma de Watson se publicó un año después y su coste ascendió a un millón de dólares. El precio sigue bajando; en 2008, una compañía denominada Applied Biosystems cartografió el genoma de un nigeriano anónimo por 60.000 dólares.

La X Prize Foundation, que ya ha organizado un concurso para lanzar el primer vuelo espacial privado, ofrece en la actualidad un premio de genómica para fomentar los avances tecnológicos en esta área. El premio, de 10 millones de dólares, lo ganará el primer equipo que secuencie 100 genomas de personas anónimas en 10 días, con un coste que no sea superior a 10.000 dólares por cada una.

Cronología:

1993: Identificación de la mutación que causa la enfermedad de Huntington

1995: Identificación del gen *BRCA2*

2001: Finalización del primer boceto del Proyecto Genoma Humano, con un coste de 4.000 millones de dólares

2007: Creación de las compañías deCODEme y 23andMe, que ofrecen servicios de genotipificación a particulares

2008: La compañía Applied Biosystems lleva a cabo la secuenciación de un genoma individual por 60.000 dólares

La idea en síntesis: el ADN puede avisar, pero también puede engañar

Paul Martin, de la Universidad de Nottingham: « Las grandes compañías farmacéuticas que comercializan los fármacos carecen de incentivos comerciales para dedicar la inversión económica y el esfuerzo necesarios en el desarrollo de una prueba genética que, en última instancia, disminuya el número de personas que consumen sus medicamentos» .

Poco tiempo después de la publicación de los primeros bocetos del genoma humano en 2001, Francis Collins predijo que en 2010 la ciencia ya habría determinado el mecanismo a través del cual los genes contribuyen a una docena de enfermedades frecuentes, como la diabetes y la cardiopatía, lo que abriría las puertas a la aplicación de tratamientos preventivos. Tras otro decenio, estas enfermedades se podrían tratar mediante « fármacos de diseño » creados en función de la información genética individual y prescritos según las características específicas del genotipo de cada paciente. En 2030, la medicina genómica habría ampliado hasta 90 años la esperanza media de vida en los países desarrollados.

Este tipo de futurología podría sonar exagerada, pero sus primeros componentes ya se han hecho realidad. Tal como vimos en los capítulos 20 y 21, la genética ha permitido el diseño de tratamientos para enfermedades como la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la gripe y el cáncer. Herceptin® (trastuzumab), un fármaco que solamente actúa en los cánceres de mama cuyas células muestran un perfil genético concreto, ha salvado vidas. Las pruebas genéticas están empezando a permitir que las personas conozcan el riesgo que tienen de padecer ciertas enfermedades. Hoy por hoy, no parece que las predicciones de Collins estén equivocadas.

Medicina a la medida Uno de los próximos avances puede ser la denominada farmacogenómica, un método por el que se diseñan medicamentos en función de las características de los genes de cada paciente. En la actualidad, la mayor parte de los medicamentos funcionan según el principio de la « talla única », por lo que antes de su comercialización es necesario demostrar que son seguros y eficaces en grandes muestras de pacientes.

Las compañías farmacéuticas están siempre a la búsqueda de medicamentos superventas que puedan consumir millones de pacientes. Por ejemplo, las estatinas, para reducir las concentraciones elevadas de colesterol, y los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), una clase de antidepresivos en la que se incluye Prozac® (fluoxetina). Cada compañía ofrece una versión algo diferente, y médicos y pacientes intentan determinar qué es lo mejor mediante el sistema de « ensayo y error » , antes de dar con el más eficaz.

La farmacogenómica puede cambiar esta situación. La metabolización de los distintos medicamentos está influida por factores genéticos, y a medida que los científicos comiencen a definirlos, se podrá prescribir fármacos adecuadamente. Los resultados de las pruebas genéticas van a predecir qué pacientes pueden responder mejor a ciertos medicamentos, o si un paciente concreto requiere dosis mayores o menores de las habituales. Además podría hacer que los medicamentos fueran más seguros, al indicar a los médicos cuáles deben evitarse debido a que el ADN de un paciente indica un riesgo de reacciones adversas.

Gleevec®

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un cáncer de la sangre causado por el crecimiento incontrolado de ciertos leucocitos. A menudo se debe a un tipo de mutación genética denominada translocación, en la que partes de los cromosomas 9 y 22 se fusionan creando una estructura patológica denominada « cromosoma Philadelphia ». Esta translocación da lugar a la producción de una proteína mutante que transforma las células normales en cancerosas.

El tratamiento de la LMC se transformó por completo en 2001, tras la comercialización de un medicamento denominado Gleevec® (Glivec® en Europa; en ambos casos con imatinib como principio activo), al menos en los pacientes cuya LMC se debe a la presencia del cromosoma Philadelphia. Este fármaco bloquea la actividad de la proteína mutante, de manera que los leucocitos ya no la producen de forma incontrolada. Gleevec® ha constituido uno de los primeros éxitos de la farmacogenómica.

Una estrategia relacionada con la anterior sería la de limitar las categorías diagnósticas, de manera que ya no se establecieran diagnósticos como los de diabetes tipo 2 o cáncer de colon, sino diagnósticos de los subtipos de estas enfermedades relacionados con genes concretos.

Este enfoque podría ser especialmente útil en enfermedades de tratamiento difícil, como el autismo o la esquizofrenia. Estos dos casos están influidos por una auténtica plétora de variaciones genéticas, además de que cursan con síntomas

diferentes en cada paciente y de que es muy probable que no sean en absoluto enfermedades únicas. Si la genética es capaz de refinar los diagnósticos, a continuación vendrán estrategias terapéuticas mejores.

Un nuevo modelo económico En este sentido, la farmacogenómica es un método muy prometedor ya que puede facilitar el diseño de medicamentos con más posibilidades de inducir efectos terapéuticos en pacientes concretos. Sin embargo, también ha generado cierta inquietud en la industria farmacéutica debido a que representa una amenaza para su modelo de negocio. Si la próxima generación de medicamentos va a estar dirigida a pacientes definidos en función de sus características genéticas, no va a ser posible venderles las inmensas cantidades de fármacos que se han comercializado, como ha ocurrido con las estatinas o con los ISRS. No obstante, una parte significativa de los costes del proceso de desarrollo de los medicamentos es fija, lo que ha llevado a muchos observadores a la conclusión de que las medicinas a medida van a ser muy caras.

Nutrigenómica

Nuestros perfiles genéticos pueden influir en cómo respondemos a alimentos concretos; por ejemplo, las personas con la mutación causante de la fenilcetonuria deben seguir una dieta especial para evitar las lesiones cerebrales. También es probable que existan variaciones genéticas comunes que influyan en nuestras necesidades nutricionales, lo que ha hecho que algunas compañías ofrezcan servicios de «nutrigenómica» con los que se pretende diseñar dietas a medida en función de los perfiles genéticos.

La nutrigenómica podría tener futuro, pero los vínculos que pueda haber entre la genética y la nutrición son aún tan poco conocidos que la mayoría de científicos considera que no compensa su coste económico. Algunos critican los servicios ya disponibles, y los consideran algo así como «horóscopos de salud», lo que no parece una mala analogía. La mayor parte de los defensores de la nutrigenómica recomiendan el consumo de más verduras y de menos grasas, un consejo totalmente sensato para cualquiera, con independencia de sus genes.

Pero un medicamento como Herceptin®, por ejemplo, que se diseña para su uso en personas que presentan un perfil genético concreto, sólo puede evaluarse en este grupo de pacientes. En este

«Los medicamentos que tendremos en 2020 van a estar fundamentados en su

sentido, el riesgo es menor que el que acompaña a la puesta en marcha de un costoso ensayo clínico que pueda dar lugar a resultados negativos, en lo que constituye el mayor coste económico que conlleva la investigación farmacéutica.

Por otra parte, los medicamentos con una alta eficacia conocida en ciertos pacientes se venden solos, sin necesidad de publicidad. Los médicos saben que Herceptin® es la mejor opción en las mujeres con cáncer de mama y resultados positivos para el oncogén HER-2, y que Gleevec® (principio activo, imatinib) es el mejor medicamento frente a la leucemia mieloide crónica, de manera que no hay necesidad de publicitar sus efectos beneficiosos. Esto reduciría de manera sustancial los costes que aparecen después en los balances económicos de las grandes compañías farmacéuticas.

La prescripción a medida también podría «rescatar» fármacos que no dan muy buenos resultados cuando se aplican a la población general, pero que pueden tener utilidad cuando se administran a pacientes concretos. Muchos medicamentos se abandonan debido a que fracasan en los ensayos clínicos o bien a que causan efectos adversos en una minoría de pacientes; si fuera posible identificar los grupos, se podrían recuperar parte de la inversión realizada. Los servicios de salud pública y las compañías de seguros sanitarios también ahorrarían dinero, ya que no tendrían que asumir el coste económico de la prescripción en masa de medicamentos de amplio espectro que carecen de utilidad para muchos pacientes.

La llegada de la farmacogenómica probablemente obligará a las compañías farmacéuticas, y también a los médicos, a cambiar su modo de trabajar. Sin embargo, esto no quiere decir que la farmacogenómica vaya a elevar de forma inexorable el coste de los medicamentos.

Cronología:

1960: Identificación del cromosoma Philadelphia como causa frecuente de la leucemia mieloide crónica (LMC)

Década de 1990: Desarrollo de Gleevec® para el tratamiento de la LMC con positividad para el cromosoma Philadelphia

1998: Comercialización de Herceptin®

2001: Finalización de los bocetos del genoma humano

2007: El servicio de salud británico pone Herceptin® a disposición de las pacientes adecuadas

mayor parte en la comprensión del genoma, y los que utilizamos hoy día acabarán en el cubo de la basura.»

Francis Collins

Francis Collins, del National Human Genome Research Institute: « Esas parejas acomodadas que deciden que su hijo sea un virtuoso de la música pueden sufrir una gran decepción cuando comprueban que es un adolescente hosco que fuma marihuana y que no les habla» .

Durante una época, Debbie Edwards pensó que nunca tendría hijos. Su sobrino padecía adrenoleucodistrofia, y en una prueba genética se había demostrado que ella misma era portadora, en uno de sus dos cromosomas X, de la mutación responsable de la enfermedad. Dado que era mujer y, por tanto, poseía un segundo cromosoma X en el que había una copia del gen que funcionaba perfectamente, la señora Edwards no presentaba ningún síntoma de la enfermedad. Sin embargo, cada hijo que concibiera tendría una probabilidad del 50% de desarrollar esta patología cerebral progresiva que causa la muerte a edades tempranas.

Sin embargo, el 15 de julio de 1990, la señora Edwards dio a luz a dos niñas gemelas, Natalie y Danielle. No es que hubiera cambiado de opinión respecto a los peligros de la adrenoleucodistrofia: la ciencia había encontrado una forma de prevenirla.

El equipo del Hammersmith Hospital de Londres, dirigido por Alan Handyside y Robert Winston, creó los embriones mediante fecundación *in vitro* (FIV) y, después, los desarrolló en el laboratorio hasta la etapa de ocho células. De cada embrión se extrajo una célula y, así, los científicos pudieron evaluar los cromosomas sexuales para determinar cuáles eran de sexo masculino y cuáles de sexo femenino. Dado que la adrenoleucodistrofia es una enfermedad ligada al cromosoma X y que, por tanto, se manifiesta fenotípicamente sólo en los hombres, en el útero de la señora Edwards únicamente se implantaron embriones de sexo femenino.

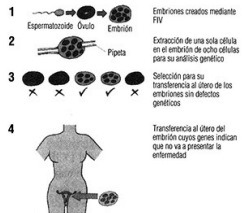
Este procedimiento se denomina diagnóstico genético preimplantacional (DGPI), y las gemelas Natalie y Danielle fueron los primeros ejemplos de lo que los medios de comunicación denominaron « niños de diseño » .

La revolución del DGPI En realidad, no han sido diseñados. Su ADN no se ha modificado, pero el término fue bien aceptado debido a que este método de DGPI permite a los padres hacer lo que nunca antes había sido posible: elegir a sus hijos en función de las características genéticas que poseen o que no poseen.

En las primeras épocas, el DGPI sólo tenía la sensibilidad suficiente para

prevenir enfermedades ligadas al cromosoma X, como la hemofilia o la distrofia muscular de Duchenne, mediante la determinación del sexo del embrión; sin embargo, al poco tiempo fue posible evaluar también diversas enfermedades de transmisión autosómica como la fibrosis quística y la enfermedad de Huntington. En la actualidad, es posible detectar más de 200 enfermedades, y en todo el mundo ya han nacido varios miles de niños mediante métodos de DGPI.

Diagnóstico genético preimplantacional



Evaluación genética preimplantacional

La técnica de la biopsia del embrión también tiene aplicaciones en el tratamiento de la infertilidad, ya que permite estudiar las características genéticas de los embriones con vistas a incrementar las posibilidades de que el embarazo llegue a término. La mayor parte de los embriones portadores de un número excesivo o insuficiente de cromosomas finaliza en aborto, de manera que esta prueba se puede utilizar para separarlos y transferir al útero solamente los embriones con un número normal de cromosomas.

En Reino Unido hay ocho clínicas que han recibido autorización para llevar a cabo este tipo de evaluación genética preimplantacional en las mujeres con antecedentes de abortos repetidos o de fracaso de la FIV, a pesar de que se mantiene la controversia respecto a los buenos resultados que se pueden obtener con este método. En un estudio efectuado en Holanda en 2007, se señaló que el DGPI podría reducir las tasas de buenos resultados logrados con la FIV debido a que la biopsia podría lesionar también al embrión. Sin embargo, los defensores del DGPI señalan que en este trabajo hubo problemas metodológicos y argumentan que, cuando la técnica se realiza correctamente, es de gran utilidad en algunas mujeres.

Cromosomas artificiales

El DGPI solamente permite seleccionar embriones con

Sin embargo, esta técnica ha generado una controversia ética. Las personas que se oponen consideran que el DGPI es inmoral debido a que los embriones portadores de

perfiles genéticos heredados de sus progenitores, pero, si se aplicaran técnicas avanzadas de ingeniería genética, podría ser que los auténticos « niños de diseño » fueran realidad. Si llegara a suceder, una de las posibilidades sería utilizar cromosomas sintéticos, es decir, estructuras cromosómicas manipuladas mediante ingeniería genética para alojar genes beneficiosos que se podrían introducir en los núcleos de las células que constituyen los embriones de fase temprana.

Posiblemente tendrán que pasar decenios antes de que esta estrategia sea factible, pero si se llevara a cabo podría tener dos ventajas. Por un lado, no interrumpiría la secuencia genética de los cromosomas ya existentes, lo que reduciría el riesgo de introducción de un error que pudiera dar lugar a una enfermedad como el cáncer. Por otra parte, el biofísico Gregory Stock (defensor de las técnicas de ingeniería genética) ha propuesto que sería posible activar los cromosomas artificiales en fechas posteriores, de manera que los niños que los recibieran podrían accionar las modificaciones genéticas tras alcanzar la edad adulta.

mutaciones genéticas se destruyen o se donan para la investigación médica. Especialmente conflictiva ha sido la aplicación del DGPI a genes como BRCA1. Las mutaciones en este gen incrementan el riesgo de cáncer de mama, pero no indican necesariamente que vaya a aparecer; además, las mujeres que heredan estas mutaciones se pueden proteger del cáncer mamario, si bien mediante un método tan traumático como es la mastectomía preventiva. Los críticos del DGPI consideran que la evaluación de los embriones es una forma de eugenesia.

El DGPI también ha representado una especie de salvavidas para los niños que sufren enfermedades como las leucemias y las anemias, y que necesitan un trasplante celular procedente de un donante genéticamente compatible. En los casos en los que no existe este tipo de donante, los padres pueden intentar tener otro hijo con aplicación del DGPI para detectar cuáles son los embriones con las características más adecuadas para convertirse en donantes. En 2002, una niña norteamericana llamada Molly Nash y que sufre anemia de Fanconi se convirtió en la primera paciente tratada mediante el trasplante de células procedentes de un « hermano salvador ». La niña recibió células del cordón umbilical de su hermano recién nacido, Adam, cuyas características tisulares habían sido seleccionadas durante su fase de desarrollo embrionario.

Esta ampliación de los objetivos del DGPI ha generado otra preocupación adicional. El proceso de biopsia que se lleva a cabo en el embrión en el contexto del DGPI conlleva cierto riesgo; si bien es muy pequeño, algunas personas consideran que es un error asumirlo cuando el embrión no va a obtener ningún beneficio directo.

¿Un terreno resbaladizo? Otra objeción que se ha hecho al DGPI se apoya en un argumento distinto: a pesar de que es fácil identificarse con las familias que desean evitar que su hijo padezca una enfermedad grave, o que buscan un donante para un hijo enfermo, esta cuestión establece un precedente alarmante. Se ha señalado que, si se permiten incluso estas aplicaciones que parecen tan evidentes, la sociedad va a entrar en un terreno resbaladizo que finalmente puede abrir la puerta a la evaluación de los genes que influyen en la inteligencia, la estatura o la belleza. Los niños podrían llegar a ser considerados algo así como mercancías, al menos por quienes puedan asumir el coste económico de la tecnología necesaria.

Sin embargo, también es perfectamente posible que las sociedades decidan la autorización del DGPI para algunas indicaciones, pero no para otras. Así, en Reino Unido se ha prohibido su aplicación en la selección del sexo de los hijos por motivos sociales, y para la selección deliberada de hijos discapacitados, pero no para la prevención de las enfermedades.

También está lo que podríamos llamar la cuestión de la «materia prima». Los embriólogos que utilizan el DGPI sólo pueden trabajar con lo que ofrece la naturaleza, es decir, con los genes que poseen los progenitores. Podría estar muy bien diseñar una niña que tuviera el cerebro de Stephen Hawking y el cuerpo de Kate Moss; sin embargo, si papá y mamá no tienen esas características, será imposible que lo consigan.

El DGPI es una herramienta maravillosa para prevenir las enfermedades genéticas que afectan a grupos familiares generación tras generación; sin embargo, es un método completamente inadecuado para la producción en masa de «niños a la carta».

Cronología:

1978: Nacimiento de Louise Brown, la primera niña concebida mediante fecundación *in vitro*

1990: Desarrollo de la técnica del diagnóstico genético preimplantacional en el Hammersmith Hospital de Londres, y nacimiento de las gemelas Natalie y Danielle Edwards

2002: Nacimiento de Adam Nash, el primer niño concebido con el objetivo de convertirse en «hermano salvador»

«Todos nos encontramos en un terreno resbaladizo. La pregunta que deberíamos hacernos es: ¿vamos a utilizar esquís o crampones?»

John Harris, profesor de bioética, Universidad de Manchester

Francis Fukuyama: « Lo que está en juego en última instancia en lo que se refiere a la biotecnología es ... la propia base de la moral humana » .

En 1932, Aldous Huxley publicó un libro que se convirtió en un paradigma de las ideas distópicas respecto al futuro. En *Un mundo feliz* la sociedad se dividía en cinco castas, desde los Alfas dominantes hasta los serviles Epsilones. Cada individuo era incubado en un útero artificial, dentro de una especie de criadero, y después se le adoctrinaba para que aceptara su lugar en la sociedad. Las castas más bajas eran contentadas con el sexo promiscuo y con el consumo de una droga alucinógena llamada soma. La comodidad y el orden habían abolido la ambición y el arte, el amor y la familia, la individualidad y la curiosidad intelectual, e incluso la libre voluntad.

Sin embargo, no era una visión fundamentada en los males potenciales de la genética. Huxley redactó su obra dos decenios antes del descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN, y puso de relieve los horrores de un condicionamiento social extremo, más que la eugenesia. Tal como ha destacado el escritor científico Matt Ridley, Huxley describió « un infierno ambiental, no genético ». A pesar de todo, a menudo se señala que la clonación, la ingeniería genética y la evaluación del ADN nos están llevando hacia un « mundo feliz » en el que la libertad del cuerpo y de la mente podrían desaparecer.

Quizá el mejor ejemplo de ello sea la película *Gattaca*, cuyo título recoge las cuatro letras del código genético. En ella, las clases privilegiadas utilizan métodos de selección de los embriones para tener hijos « válidos » con las mejores características genéticas posibles, unos niños que después monopolizan la sociedad a expensas de la clase genéticamente inferior, constituida por los « no válidos ». Kazuo Ishiguro ha propuesto una perspectiva ligeramente diferente en su novela *Nunca me abandones*, en la que los niños clonados se utilizan como reserva de órganos que permiten prolongar la vida de las personas a partir de las cuales fueron creados.

Nuestro futuro poshumano El concepto de que la biotecnología representa una amenaza para los valores humanos no se limita a la ficción. Los filósofos que buscan limitar las aplicaciones de la genética ya esgrimen este argumento. Desde la tendencia conservadora, Francis Fukuyama, de la Universidad Johns Hopkins, ha ideado el concepto de un « futuro poshumano » en el que las modificaciones introducidas en el ADN podrían alterar los sistemas morales y

éticos fundamentados en una naturaleza humana universal.

Fukuyama señala que, incluso las aplicaciones de la tecnología genética dirigidas al tratamiento y la prevención de la enfermedad o el sufrimiento, podrían socavar la idea de que hemos sido creados iguales, un principio fundamental de la democracia liberal. Algunos especialistas en bioética de tendencia conservadora, como Leon Kass, se han hecho eco de sus argumentos, y contemplan la clonación y la ingeniería genética aplicadas a las células germinales como un ataque a la dignidad del ser humano.

Figuras destacadas de la izquierda política, como el filósofo Jürgen Habermas y el experto en medio ambiente Jeremy Rifkin, comparten también muchas de estas ideas, y temen que la biotecnología amenace la «ética de la especie» que nos hace respetar las vidas, las intenciones y las aspiraciones de los demás seres humanos. En su libro de 2003 *Enough: Staying Human in an Engineered Age* («La humanidad en la era de la ingeniería genética»), Bill McKibben plantea la posibilidad de que la potencia de la tecnología conlleve la desaparición del vínculo entre las personas y su pasado, llegando a poner en cuestión el significado del ser humano. McKibben es muy crítico con las técnicas de ingeniería genética aplicadas a las células germinales, y considera que van a hacer que los niños se pregunten si sus logros y sus aspiraciones son realmente suyos o el resultado de los impulsos genéticos que les implantaron sus padres.

Un motivo de preocupación es el de que las tecnologías genéticas lleguen a estar al alcance de las personas acaudaladas, creando una línea divisoria marcada por el ADN. Los ricos podrían tener libertad para mejorar sus genomas y los de sus hijos, con objeto de prolongar sus vidas y de afianzar las ventajas sociales. Los pobres quedarían marginados, estableciéndose así conflictos entre los «aristócratas genéticos» y el resto. Muchas personas discapacitadas también consideran que este tipo de tecnología les califica como ciudadanos de segunda clase que no deberían existir.

¿Inmortalidad?

Algunos transhumanistas, como el teórico británico Aubrey de Grey, consideran que la biotecnología podría acabar con el envejecimiento. Las células madre y la manipulación genética nos permitirían sustituir las partes de nuestros cuerpos a medida que se desgastaran. De Grey cree que incluso la muerte es un reto de ingeniería genética a la espera de ser superado.

Sin embargo, la mayor parte de los biólogos de la corriente dominante son escépticos, principalmente porque la eliminación del envejecimiento supondría saltarse la selección natural. Una vez que

alcanzamos la edad en la que ya no podemos reproducirnos, dejan de aplicarse las presiones evolutivas que fomentan una buena salud. Los errores genéticos que contribuyen a la aparición del cáncer y la cardiopatía en nuestros últimos años de vida no se han eliminado de nuestro patrimonio genético, dado que sus efectos perjudiciales sólo se inician cuando ya ha sido transmitido. No estamos diseñados para vivir eternamente.

La longevidad extrema también podría tener consecuencias sociales negativas, y una de las más evidentes sería la superpoblación. Como ha señalado Richard Dawkins, también se modificarían las actitudes ante el riesgo. Incluso si pudiéramos evitar la muerte como consecuencia del envejecimiento y la enfermedad, todavía seríamos vulnerables a los accidentes. Con una esperanza de vida de 80 años, tiene sentido arriesgarse; sin embargo, con una esperanza de vida de 800 años, incluso cruzar la calle podría ser considerado inaceptablemente peligroso.

Transhumanismo Los defensores de la biotecnología humana tienden a contrarrestar estos argumentos con tres preguntas: ¿por qué no?, ¿estas preocupaciones están realmente justificadas? y ¿sería posible interrumpir este progreso?

Con respecto a la primera pregunta, filósofos como John Harris y Julian Savulescu, autores como Ronald Bailey y Gregory Stock, adoptan una postura liberal. Si los tratamientos con células madre, las técnicas de evaluación genética y los métodos de ingeniería genética son suficientemente seguros y no causan daños a otros individuos, no hay ninguna razón convincente para prohibirlos. La mayoría de la gente acepta con agrado los medicamentos que pueden incrementar tanto la duración como la calidad de sus vidas y las de sus familiares, y las técnicas que se aplican al ADN o a la reproducción no van a ser distintas en ese sentido. La decisión de utilizarlas o no debería corresponder a los individuos, no a la sociedad.

Con respecto a la segunda pregunta, la respuesta de muchos biólogos y especialistas en ética sería negativa, pero por dos razones muy distintas. Uno de estos grupos, los «transhumanistas», argumentan que la tecnología genética no debería ser proscrita, sino todo lo contrario. Si la ciencia puede ayudar a las personas a disminuir su sufrimiento e incrementar sus logros, ¿no es algo positivo? Harris incluso sugiere que no sólo está moralmente justificado diseñar métodos más adecuados para luchar contra la enfermedad y la discapacidad, mejorando al mismo tiempo los cuerpos y las mentes de las personas, sino que es obligatorio

desde un punto de vista moral.

«Dado el gran valor que se otorga a la vida, considero que su protección ante el fallecimiento prematuro o el ofrecimiento de una mayor esperanza de vida saludable representan una obligación manifiesta.»

John Harris

Otras autoridades señalan que muchos problemas relacionados con la genética se deben a que se le atribuye una capacidad excesiva de determinación. Por supuesto, el ADN es importante para la naturaleza humana, pero no la determina igual que lo hace la secuencia de aminoácidos de la insulina. Según vimos en el capítulo 17, la condición humana está fundamentada tanto en los genes como en el ambiente. Es imposible reducir las identidades individuales, como tampoco la de nuestra especie, a este o aquel gen. Tal como propuso el escritor científico Kenan Malik, la unicidad de la especie humana radica en nuestra capacidad de ser agentes conscientes. No es probable que haya nunca ningún tipo de técnica de ingeniería que pueda anular esta capacidad.

En respuesta a la última cuestión, los tranhumanistas insisten en las lecciones de la historia. Una vez inventadas las tecnologías, raramente se han abandonado y nunca durante mucho tiempo. Si las técnicas genéticas transmiten la esperanza de una existencia mejor, las personas siempre van a querer utilizarlas, y algunas lo van a conseguir. Quizá sería mejor regular estas aspiraciones, en lugar de establecer prohibiciones de carácter impracticable. La dificultad real radica en garantizar un acceso equitativo y seguro a todas estas tecnologías.

Cronología:

1932: Aldous Huxley (1894-1963) publica *Un mundo feliz*

1997: Estreno de la película *Gattaca*

2001: Finalización de los primeros bocetos del genoma humano

2002: Francis Fukuyama publica *Our Posthuman Future* («Nuestro futuro poshumano»)

2005: Kazuo Ishiguro publica *Nunca me abandones*

La idea en síntesis: la genética es tanto una oportunidad como una amenaza

Sören Holm: « Si aceptamos que las compañías de seguros médicos o de vida pueden buscar y obtener legítimamente diversos tipos de información sobre la salud que predicen riesgos asegurados en las pólizas, también tendríamos que aceptar que puedan evaluar la información genética que ofrezca este mismo tipo de datos. No me parece que haya ninguna razón para tratar de manera diferente la información genética» .

Cuando el sida apareció en Estados Unidos, muchos homosexuales se mostraron escépticos respecto a las pruebas diagnósticas. Algunos preferían no saber si habían contraído o no la infección del VIH, mientras que otros objetaron que un resultado positivo no sólo daría lugar a su estigmatización, sino que también haría prácticamente imposible contratar una póliza de seguro.

Hoy día sucede algo similar. Las pruebas del ADN que permiten evaluar el riesgo individual respecto a enfermedades concretas tienen un gran potencial en la medicina preventiva, pero la existencia de estos datos también puede constituir una amenaza. Esta información también podría utilizarse para denegar una póliza, o podría influir negativamente —por ejemplo— en los seguros de vida que se exigen a la hora de obtener una hipoteca.

La amenaza genética Las compañías aseguradoras trabajan en función de cifras de riesgos promedio. Mediante el pago de primas, los consumidores constituyen un fondo que compensa a los que tienen la mala suerte de fallecer jóvenes o de caer enfermos. Por eso les interesa suscribir la mayor cantidad posible de pólizas con personas que no van a cobrarlas, manteniendo un mínimo número de clientes con riesgo alto.

Este sistema funciona, en parte, debido a que ninguna de las partes conoce con certeza el futuro. Pero si añadimos los datos genéticos, podría darse un desequilibrio peligroso. En el caso de que las compañías aseguradoras descubrieran los resultados de las pruebas de ADN, podrían utilizarlos para cobrar primas elevadas o rechazar la cobertura de riesgos en el caso de las personas con genoma de riesgo alto. A la vez, haría que éstas rechazaran la realización de pruebas genéticas que, por lo demás, tendrían utilidad para su salud (p. ej., el caso ya señalado del VIH), o bien que se negaran a participar en estudios de investigación genética.

Para John Sulston, uno de los pioneros del Proyecto Genoma Humano, sería

injusto y contrario a la ética. Y es que la información genética no tiene generalmente un carácter determinista. La mayor parte de las enfermedades médicas no son como la Huntington, en la que una mutación da lugar invariablemente al fallecimiento del paciente. Las indicaciones que ofrecen las pruebas genéticas son a menudo imprecisas, y esta incertidumbre incrementaría los perjuicios en el caso de su revelación injusta y forzada.

Estos argumentos han tenido resonancia en la opinión pública. Las compañías aseguradoras británicas han aceptado una moratoria voluntaria en la exigencia de datos genéticos, con la única excepción de la prueba sobre la enfermedad de Huntington, que tiene una gran fiabilidad. En mayo de 2008, el presidente Bush firmó la ley de no discriminación por la información genética (GINA, *Genetic Information Non-discrimination Act*), que prohíbe el uso de los resultados de las pruebas de ADN por parte de los empresarios y de las compañías aseguradoras.

Una injusticia de doble filo Sin embargo, la información genética también puede ser injusta en la otra dirección. En un estudio realizado en la estadounidense Universidad de Duke, se demostró que las personas que descubren que son portadoras de una variante genética que incrementa su riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer tienen más posibilidades de contratar pólizas de seguro de enfermedad que cubran su asistencia a largo plazo. Esto no es solamente injusto para las compañías, sino que representa una discriminación frente a otros asegurados que, en consecuencia, deben pagar primas mayores.

Todas estas cuestiones han hecho que algunos expertos, como el filósofo Martin O'Neill, sugieran que los seguros no van a sobrevivir en su forma actual. Dado que es injusto forzar a las personas a revelar los resultados de sus pruebas genéticas, así como negar esta información a las compañías aseguradoras, va a ser preciso que intervenga el Estado. Para garantizar una equidad de acceso, podría ser necesario un sistema obligatorio al que contribuyeran todas las personas, con independencia de su riesgo individual.

¿Es realmente especial la información genética? En primer lugar, la posibilidad de que las compañías aseguradoras puedan manejar la información genética es un hecho establecido. En todas las pólizas de seguro de automóvil, de vida, de salud y de accidentes se discrimina a las personas que poseen el gen SRY, es decir, el gen que hace que la persona sea de sexo masculino. Los hombres no pueden decidir la presencia de este gen más que las mujeres respecto a la herencia de una mutación en el gen BRCA. El sexo es un dato aceptado para determinar la cuantía de las primas de las pólizas de seguro, y son pocas las personas que lo consideran erróneo.

Las compañías aseguradoras no son los únicos grupos que podrían estar interesados en la información genómica. Algunas empresas podrían utilizarla para seleccionar a los empleados de mayor nivel de salud general y de mejores aptitudes genéticas (aunque en el capítulo 22 se demuestran las razones por las que puede resultar engañoso). Algunas compañías aéreas ya evalúan la mutación causante de la anemia drepanocítica en los aspirantes a piloto, debido a que los portadores de incluso una sola copia muestran un aumento en el riesgo de episodios de pérdida del conocimiento. Algunos cuerpos de policía poseen bases de datos genéticas especializadas, y es fácil hacerse una idea de las circunstancias en las que podrían solicitar el acceso a las historias clínicas con el objetivo de perseguir a los sospechosos. Cualquiera podría considerar útil la información genética de otros individuos; por ejemplo, para confirmar la paternidad o para trazar árboles genealógicos.

A medida que la secuenciación del genoma personal alcance precios asequibles y aumente el número de personas en las que se lleva a cabo por razones médicas, todo lo relativo a la privacidad va a adquirir una gran importancia. La sociedad deberá plantearse la idoneidad de este tipo de información y, en su caso, la forma de mantenerla y el derecho de ciertas personas a acceder a ella.

La información sobre las enfermedades genéticas que aparecen en las primeras etapas de la vida, como la hemofilia o la distrofia muscular, también suele considerarse legítima en el contexto de las pólizas de seguro. Si esperamos que los pacientes que sufren estas enfermedades las declaren antes de firmar una póliza, ¿por qué no podría ocurrir lo mismo con la información relativa a una mutación que causa la enfermedad de Huntington en etapas avanzadas de la vida? La discriminación genética no se limita a los trastornos que causan invariablemente enfermedades. Como ha señalado Søren Holm, de la Universidad de Cardiff, las compañías aseguradoras están legítimamente autorizadas para solicitar información acerca de los antecedentes médicos familiares (una especie de sucedáneo de la información genética) y a menudo incrementan las primas de las pólizas de las personas con familiares que han fallecido por enfermedades

«Los norteamericanos podrían aprovechar las ventajas del tremendo potencial de la investigación genética sin temor de que su propia información genética pueda utilizarse en su contra.»

Louise Slaughter, diputada del Congreso estadounidense en referencia a la ley GINA

tales como la cardiopatía.

En cualquier caso, la discriminación genética de este tipo tiene una precisión menor que la fundamentada en los resultados de las pruebas sobre el ADN.

Casi todo el mundo tendrá un perfil que predisponga ligeramente a algunas enfermedades y que le proteja, en parte, de otras. Las compañías aseguradoras tienen que suscribir pólizas si desean hacer negocio, pero nadie tiene un genoma perfecto. Tendrán que aceptar a clientes con riesgos genéticos conocidos, con primas razonables, o bien irán a la bancarrota. Los gobiernos podrían adoptar medidas especiales respecto a las personas con mutaciones importantes e infrecuentes a las que las compañías aseguradoras no van a querer tocar. Sin embargo, una leve discriminación genética no debería romper todo el sistema.

Cronología:

1993: Aislamiento de la mutación responsable de la enfermedad de Huntington

2001: Finalización del primer boceto del genoma humano; las compañías aseguradoras británicas aceptan una moratoria en el uso de la información obtenida de las pruebas genéticas

2008: El Congreso estadounidense aprueba la ley de no discriminación genética

La idea en síntesis: las compañías aseguradoras sobrevivirán a la genética

John Sulston: « Una secuencia genómica es un claro ejemplo de material de dominio público » .

En 2001, la compañía de biotecnología Myriad Genetics recibió el número de patente europeo EP699754, que correspondía a la secuencia del ADN del gen BRCA1 y a la prueba genética para detectar sus mutaciones, que incrementan hasta el 80% la probabilidad de que una mujer portadora desarrolle cáncer de mama a lo largo de su vida. Este proceso se ha convertido en el símbolo de uno de los aspectos más engorrosos de la biología: cómo deben aplicarse las leyes de propiedad intelectual a la genética.

Cuando se concedió la patente del gen BRCA1, la decisión escandalizó a los científicos del sector público. Un equipo financiado con fondos de instituciones benéficas había realizado aportaciones fundamentales para el aislamiento del gen. El director de este equipo, Bruce Ponder, señaló que « estaban tan sólo a 100 metros de la meta » cuando Myriad aprovechó todo su trabajo, obtuvo millones de dólares de los mercados de capitales para completar la secuencia y finalmente solicitó una patente antes de que sus rivales pudieran publicarla.

Aunque el grupo de financiación pública difundió el código genético poco tiempo después, ya Myriad había adquirido el monopolio de la prueba para detectar el gen BRCA1, así como el derecho de cobrar por lo que se consideraba un servicio médico que podía salvar las vidas de muchas mujeres.

Cómo funcionan las patentes El sistema de patentes se implantó para que los inventores pudieran proteger los beneficios de su trabajo, sin que para ello tuvieran que mantener los detalles en secreto. En compensación por su publicación reciben los derechos de explotación de las aplicaciones comerciales correspondientes, generalmente durante 20 años. Para conseguir la protección mediante una patente, la solicitud debe cumplir, por lo común, tres criterios: el elemento debe ser algo nuevo, implicar un componente de invención que no sea obvio y debe ser adecuado para su comercialización.

Organismos y células

Mientras que los organismos naturales no pueden patentarse, la situación referente a los organismos genéticamente modificados (GM) es menos clara. En la mayoría de países, las patentes de las plantas GM, como el algodón Bt (véase el capítulo 32), así como las

correspondientes a los productos de las bacterias GM, como la insulina recombinante, son legales. Los animales GM generan mayor controversia debido a que muchos juristas cuestionan la posibilidad de que los organismos superiores puedan considerarse una propiedad intelectual. Europa y Canadá han aprobado —aunque con notables limitaciones— una patente del ratón transgénico OncoMouse (véase el capítulo 33), que se utiliza ampliamente en la investigación sobre el cáncer.

También son muy controvertidas las patentes de tejidos, como las células madre embrionarias. Las células madre no pueden patentarse debido a que aparecen de forma natural, pero sí los métodos utilizados para su obtención. La técnica estándar, desarrollada por Jaime Thomson, de la Universidad de Wisconsin, se patentó con el rechazo de los investigadores, que señalaron que es completamente obvia. La patente fue suspendida y, después, restituida en parte; las apelaciones siguen prosperando.

Este sistema es fundamental para la innovación y constituye un poderoso incentivo para que las compañías inviertan en investigación y desarrollo, y para que finalmente compartan sus descubrimientos. Los medicamentos, los procedimientos médicos y las pruebas diagnósticas son claramente patentables. Sin embargo, en lo que se refiere a los genes, las proteínas y las células, la cuestión resulta mucho más polémica.

Los defensores de las patentes genéticas argumentan que el descubrimiento de genes no es un proceso trivial; hasta hace poco tiempo, exigía años de investigación. Fomenta la inversión en el estudio de los genes y, por tanto, promueve el desarrollo de la medicina genética.

Sin embargo, los críticos, como el premio Nobel John Sulston, ofrecen un punto de vista diferente: los genomas de todas las plantas y animales, y especialmente el de *Homo sapiens*, son entidades que ya existían mucho antes de que su secuenciación fuera posible. A pesar de que estas técnicas son nuevas y pertenecen al ámbito de la invención, los genes en sí mismos no lo son. Por ello, sería posible patentar tecnologías genéticas, como los métodos para la secuenciación de los genes y las sondas genéticas que permiten determinar su presencia, pero no los genes en sí mismos. Los genes deberían ser patrimonio de la humanidad. En 1993, James Watson dimitió como director del Proyecto Genoma Humano debido a los planes de Bernadine Healy, directora del National Institutes of Health (NIH) estadounidense, respecto a la solicitud de patentes genéticas.

Sulston, Watson y otros científicos consideran que la protección excesiva de la propiedad intelectual dificulta la investigación eficaz; si en todos los casos fuera necesario adquirir licencias para el estudio de genes concretos, pocos grupos de investigación lo harían. Una interpretación demasiado laxa de los derechos de patente también incrementaría el precio de los productos comerciales de la genética, como el de la prueba para la detección del gen BRCA1 (propiedad de Myriad), lo que impediría el acceso a ella de muchas pacientes.

Derechos de patente de los pacientes

Los descubrimientos genéticos requieren una materia prima, y la opinión generalizada sostiene que las personas que donan el ADN y los tejidos para su uso en la investigación médica deberían compartir los beneficios. Sin embargo, estos donantes tienen muy pocos derechos ante la ley. En la década de 1970, un servicio clínico de la Universidad de California, Los Angeles, trató a John Moore, un paciente que sufría una leucemia, y utilizó sus tejidos para crear una línea celular de investigación oncológica. Más adelante, en 1981, patentó este tejido y Moore demandó al hospital, solicitando una participación en los beneficios. En 1990, el Tribunal Supremo de California rechazó esta demanda aduciendo que las células habían sido extraídas de su cuerpo con su consentimiento y que, por tanto, a partir de ese momento ya no eran de su propiedad.

Y dado que los científicos que reciben financiación pública directa o a través de instituciones benéficas publican sus resultados de secuenciación a medida que los obtienen, las compañías con menos escrúpulos con el objetivo de acelerar sus programas de descubrimiento de genes, patentando después los resultados. Es exactamente de lo que se acusó a Myriad, por ejemplo.

Fiebre del oro genética En la década de 1990, se desencadenó una especie de fiebre del oro genética a medida que decenas de compañías e instituciones comenzaron a patentar con toda rapidez segmentos de ADN humano y miles de aplicaciones de tipo genético. En un artículo publicado en 2006 en la revista *Science*, se estimó que ya se habían patentado más de 4.000 genes humanos, es decir, casi la quinta parte del total conocido. Muchas de estas patentes las poseen instituciones públicas y benéficas, de manera que las compañías privadas no las pueden controlar. Sin embargo, casi las dos terceras partes de ellas están en manos de compañías privadas, y una de ellas —Incyte— posee aproximadamente 2.000.

No obstante, la situación está empezando a cambiar. En 2000, el presidente Clinton declaró que el genoma humano no podía ser patentado. Después, organizaciones científicas como el Nuffield Council on Bioethics y la Royal Society argumentaron que los genes no eran algo nuevo y que las

patentes especulativas que no estaban apoyadas en aplicaciones comerciales

detenían el progreso de la investigación médica.

«Si se otorgan patentes con un criterio demasiado genérico, se obstaculizará la labor de otros investigadores que trabajan en líneas similares, dificultando así el desarrollo de los medicamentos. Todo ello resulta tremendamente negativo para la ciencia pero, en última instancia, los perjudicados van a ser los pacientes.»

John Enderby, Royal Society

Y en la actualidad, muchas patentes de genes están siendo rechazadas a través de recusaciones legales. Una de ellas ha sido la correspondiente al gen BRCA1, propiedad de Myriad. En 2004, la Oficina Europea de Patentes declaró que la solicitud final de la compañía no recogía aspectos novedosos y que, además, incluía datos ya publicados por la institución benéfica que había desarrollado previamente la secuencia de este gen. Anuló la patente, y en 2007 rechazó la apelación de Myriad. Esto ha hecho que muchas compañías de biotecnología abandonen sus proyectos para patentar genes, al tiempo que luchan desesperadamente por mantener las patentes que ya poseen. Está surgiendo un sistema de propiedad intelectual que se aplica a la tecnología genética, pero no a los genes en sí mismos.

Cronología:

1993: James Watson abandona el Proyecto Genoma Humano tras su profunda disconformidad respecto a las patentes de los genes

1995: Descubrimiento de la mutación del gen BRCA1

2001: Myriad Genetics recibe los derechos de patente del gen BRCA1

2006: Hay más de 4.000 genes humanos patentados

2007: Anulación en Europa de la patente del gen BRCA1, en manos de la compañía Myriad

La idea en síntesis: los genes no son invenciones

LANUEVAGENÉTICA

Manolis Dermitzakis, del consorcio ENCODE: « Si contemplamos las letras que constituyen el genoma humano como si fueran un alfabeto, diríamos que los genes son los verbos. Ahora estamos identificando el resto de los elementos gramaticales y también la sintaxis, con objeto de poder leer el código genético completo» .

El genoma humano contiene 3.000 millones de pares de bases, que son las letras del ADN en las que está escrito el código de la vida. Sin embargo, para la escritura de nuestros aproximadamente 21.500 genes, sólo se utiliza una proporción mínima de esas letras, no más del 2%. El resto, que parece no desempeñar ninguna función, ha sido denominado coloquialmente «ADN basura» .

La existencia de grandes segmentos de ADN sin un objetivo concreto representaría una especie de rompecabezas evolutivo. La copia del ADN requiere energía, y si las grandes cantidades de «ADN basura» de todos los organismos fueran realmente inútiles, no deberían haber sobrevivido a las exigencias de la selección natural. El hecho de que esto no haya ocurrido sugiere que el «ADN basura» puede ser importante.

Un nuevo dato respecto a su significación vino de la mano del Proyecto Genoma Humano, en el que se demostró que el número de genes que codificaban proteínas era muy inferior al de 100.000 estimado anteriormente. El número real de genes parecía demasiado pequeño como para explicar todas las diferencias entre los seres humanos y los demás organismos, lo que indicaba que el genoma debía ser algo más que la suma de sus genes. Más allá de los genes aparecía el «ADN basura» , que los genetistas están empezando a estudiar bajo una nueva perspectiva.

¿Qué hay en el «ADN basura»? Una parte destacada pertenece originalmente a virus que fueron incorporando sus propios códigos genéticos en nuestro genoma, con objeto de reproducirse. En la actualidad, se considera que los retrovirus endógenos humanos constituyen aproximadamente el 8% del «ADN basura» total: representa una parte superior a la correspondiente a los propios genes humanos.

El legado vírico también se puede encontrar en los «retrotransposones» . Estos segmentos repetitivos de ADN pueden copiarse a sí mismos una y otra vez

en el genoma humano, utilizando para ello una enzima denominada transcriptasa inversa. La clase más abundante la constituyen los «elementos nucleares intercalados largos» (LINE, *long interspersed nuclear elements*) que, según las estimaciones actuales, representan casi el 21% del ADN humano. Los retrotransposones más cortos, de los cuales los más abundantes son los de la familia *Alu*, integran una parte incluso mayor del genoma; hay elementos todavía más pequeños, entre los que se incluyen las repeticiones en tándem cortas, que se utilizan para el estudio de la huella genética del ADN.

Otros tipos de ADN sin capacidad de codificación son los intrones, que separan los segmentos de los genes con capacidad de codificación de proteínas (los exones), así como los centrómeros y telómeros, que aparecen en la parte media y los extremos, respectivamente, de los cromosomas. También están los pseudogenes, que corresponden a los restos ya muy deteriorados de genes que fueron importantes para nuestros ancestros pero que se han desestructurado debido a las mutaciones. En el genoma humano hay cientos de estos fósiles genéticos (véase el recuadro de la página siguiente).

¿Cuál es su función? El ADN es «egoísta» y se replica a sí mismo, con independencia de la utilidad que tenga para el organismo que lo alberga. Sin embargo, para que la selección natural acepte esta situación, parte del ADN debe desempeñar alguna función. Una evidencia adicional de su función biológica la constituyen las más de 500 regiones de «ADN basura» que muestran un elevado grado de conservación entre las distintas especies. Posiblemente, estos segmentos de ADN se han preservado debido a que realizan alguna tarea vital, de modo que las mutaciones en ellos serían catastróficas.

Una de las hipótesis relativas a la función del «ADN basura» es la protección de los genes. Si el genoma no contuviera nada más que elementos que codifican proteínas, muchos de ellos quedarían desestructurados y acabarían careciendo de significado a consecuencia de los errores en la recombinación. El ADN sin capacidad de codificación podría representar un sistema de amortiguación que redujera la probabilidad de alteraciones en los genes que desempeñan funciones clave. Otra posibilidad es que el «ADN basura» forme un reservorio a partir del cual pueden aparecer nuevos genes. Cuando se produce el cruzamiento de los cromosomas, algunos fragmentos pequeños del «ADN basura» podrían fracasar en la configuración de nuevas combinaciones útiles. Esto haría que fuera almacenada por la posibilidad de que sea útil en el futuro.

Genes fósiles

Parte de nuestro «ADN basura» está constituido por «pseudogenes», secuencias de ADN que en otras épocas eran genes activos pero que

en la actualidad han perdido su capacidad para la producción de proteínas y que carecen de utilidad. Son realmente fósiles genéticos que nos hablan de la historia de la evolución con la misma fidelidad con la que lo hacen los huesos fósiles.

Cuando aparecen mutaciones en genes importantes, éstos suelen ser eliminados a través de la selección natural, ya que colocan en desventaja a los individuos que los poseen. Sin embargo, cuando un gen mutado codifica una proteína que ya no es necesaria para una especie, la desventaja no existe. Los animales que viven bajo la superficie de la tierra, como los topos, no van a experimentar ninguna desventaja si aparece una mutación que anula un gen relacionado con la visión. Dado que la mutación aparece de manera aleatoria, pero con una tasa constante, estos genes prescindibles van a sufrir, con el paso del tiempo, un deterioro inevitable; sin embargo, las versiones extintas permanecerán conservadas en el genoma.

Un buen ejemplo en el ser humano es la familia de genes *Vr1*, implicada en la detección de los olores. Los ratones poseen más de 160 genes *Vr1* funcionales, mientras que las personas sólo disponemos de cinco. Los genes *Vr1* anulados no han desaparecido del genoma humano, sino que han quedado fosilizados como una prueba de nuestro patrimonio evolutivo compartido con los ratones.

No obstante, en la actualidad sabemos que una parte importante de nuestro «ADN basura» lleva a cabo tareas especializadas y significativas. Parece que una parte notable de este ADN está implicada en la regulación de la actividad de los genes y en la elaboración de los mensajes que indican a las partes del genoma con capacidad de codificación cuándo y cómo deben intervenir, y también cuándo tienen que permanecer inactivas.

La prueba más contundente la ha obtenido el consorcio ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*). Esta iniciativa de carácter internacional que fue creada para el estudio de las funciones del genoma completo está elaborando una «lista de partes» del ADN con actividad biológica en el organismo. En sus análisis preliminares, publicados en 2007, se han estudiado con detalle 30 millones de pares de bases, es decir, el 1% del total.

**«Ha dejado de ser el genoma ordenado que creíamos poseer.
Ahora habría que tener mucho valor para llamar “basura” al
ADN sin capacidad de codificación de proteínas.»**

John Greally, Albert Einstein College of Medicine

Los descubrimientos han sido extraordinarios. Mientras que el porcentaje de nuestro genoma constituido por genes es de alrededor del 2%, al menos el 9% de éste se transcribe en ARN, lo que indica que una parte importante posee actividad biológica. Sólo una pequeña proporción de este ARN transcrito es el ARN mensajero que transporta las instrucciones para la producción de proteínas. El «ADN basura» genera diversos tipos de ARN, como veremos en el capítulo 48. A su vez, estas moléculas modifican la expresión de los genes y las proteínas con el objetivo de refinar el metabolismo humano.

Tanto en los segmentos del genoma que no codifican proteínas como en los propios genes, se han observado cambios de letras únicas en el ADN que influyen en el riesgo de aparición de enfermedades. Por ejemplo, una mutación infrecuente en el gen MC4R causa obesidad infantil; sin embargo, las personas que poseen las versiones normales de este gen también muestran una susceptibilidad mayor al aumento de peso cuando heredan una variante común en el «ADN basura» adyacente. Esta variante parece estar situada en una región que regula el gen MC4R, modificando su actividad.

Los cambios en el ADN que carece de capacidad de codificación también podrían explicar las diferencias entre las especies. Aproximadamente el 99% de los genes humanos y de los chimpancés son idénticos, comparado con sólo el 96% de todo el ADN. Dado que la diversidad en el «ADN basura» es mucho mayor, es posible que en él estén localizados los rasgos específicamente humanos, como la inteligencia y el lenguaje. El concepto de que los genes codificadores de proteínas representan el único contenido significativo del genoma es manifiestamente erróneo.

Cronología:

1941: Descubrimiento de que los genes producen las proteínas

1953: Identificación de la estructura del ADN

1961: Descubrimiento del código genético en tripletes

1984: Desarrollo de la huella molecular genética

2001: Los primeros bocetos del genoma humano revelan, sorprendentemente, un número muy escaso de genes

2007: El consorcio ENCODE demuestra que se transcribe el 9% del genoma

La idea en síntesis: el «ADN basura» no es tal cosa

Matthew Hurles: « Todos nosotros poseemos un patrón específico de ganancias y pérdidas de segmentos completos del ADN. Ahora nos damos cuenta de la inmensa contribución de este fenómeno a las diferencias genéticas entre los individuos» .

Es frecuente escuchar que los seres humanos somos genéticamente idénticos en un 99,9%. La secuenciación del genoma humano reveló que, mientras que el genoma contiene 3.000 millones de pares de bases de ADN, sólo unos 3 millones (el 0,1%) varían en su secuencia. Estas modificaciones de una sola letra son los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Parece que una pequeña variación genética debe recorrer un largo camino.

En realidad, los SNP no son el único elemento de variación en los genomas. Los genes completos y los fragmentos de genes también pueden presentar duplicación, delección, inversión e inserción en el genoma. En 2006 se observó que este nuevo tipo de variaciones era extremadamente frecuente, y que tiene tanta relación con la biología y la salud como las variaciones de tipo convencional.

Las variaciones en el número de copias, o variaciones estructurales, demuestran que la diferencia genética promedio entre dos personas no es del 0,1%, un cálculo en función de las variaciones de los SNP, sino tres veces superior, del 0,3% o más, y puede explicar en parte las razones por las que un número tan escaso de SNP puede dar lugar a una diversidad humana tan amplia. Este descubrimiento ha obligado a reconsiderar la forma con la que el ADN hace que todos nosotros, y también nuestra especie, seamos únicos.

Duplicaciones y delecciones El modelo estándar de la genética señala que todos heredamos dos copias de la secuencia genética, una de cada progenitor. Sin embargo, un equipo de investigación dirigido por Matthew Hurles, del Wellcome Trust Sanger Institute, y por Charles Lee, de Harvard Medical School, ha demostrado, al estudiar con detalle los genomas de 270 personas que participaron en el Proyecto HapMap (lo vimos en el capítulo 19), que el paradigma de la copia doble no es universal en absoluto.

En aproximadamente el 12% del genoma, había grandes porciones de ADN (cuyo tamaño oscilaba entre 10.000 y 5 millones de pares de bases) que se repetían ocasionalmente o que podían incluso no existir. Aunque la mayor parte de las personas posee dos copias de estas secuencias, algunos individuos sólo

tienen una y otros no tienen ninguna, al tiempo que también hay personas con varias copias (hasta cinco o diez en algunos casos). Además, las secuencias de ADN también se pueden insertar en localizaciones diferentes de las habituales, o bien estar invertidas (se leen al revés). El genoma muestra variaciones considerables en su estructura y también en su orden de lectura.

Algunos segmentos del ADN humano muestran en ocasiones duplicación o delección, como ocurre con la copia extra del cromosoma 21 que causa el síndrome de Down. Sin embargo, estas modificaciones se consideraban raras y de consecuencias graves. Ahora sabemos que las variaciones de este tipo son frecuentes: más, de hecho, que las correspondientes a los SNP convencionales.

Investigación acerca de la variación en el número de copias

En la primera oleada de estudios de asociación en todo el genoma, las nuevas y potentes herramientas para localizar genes que codifican la aparición de enfermedades (introducidas en el capítulo 19) se aplicaron solamente a los SNP. El convencimiento de que las variaciones en el número de copias tienen una importancia al menos similar está cambiando el enfoque de la investigación. En abril de 2008, el Wellcome Trust anunció una inversión de 30 millones de libras esterlinas para financiar la segunda fase de su exitoso Case Control Consortium, con el objetivo de investigar 24 nuevas enfermedades. En esta ocasión, la investigación irá más allá de los SNP mediante el uso de chips genéticos para detectar también variantes en el número de copias.

A veces, este tipo de variaciones estructurales tiene un carácter trivial; en lo que se refiere a los SNP, algunas modificaciones no introducen ninguna diferencia respecto a la función genética. Sin embargo, también pueden estar relacionadas con alteraciones de la fisiología o con modificaciones en la susceptibilidad a las enfermedades, y también podrían explicar las diferencias entre las especies. Si consideramos las variaciones en el número de copias, sólo compartimos el 96-97% de nuestro ADN con los chimpancés, y no el 99% estimado si consideramos únicamente el orden de lectura.

Número de copias y enfermedad Las implicaciones más interesantes de la variación en el número de copias se relacionan con sus consecuencias en la enfermedad. Ahora que los científicos son conscientes de que vale la pena considerar las variaciones en el número de copias, están empezando a desvelarse todo tipo de asociaciones entre la salud individual y los fenómenos de delección,

duplicación, inserción e inversión del ADN.

Parece que las personas con un elevado número de copias del gen CCL3L1 tienen una susceptibilidad menor a la infección por el VIH. A pesar de que no sabemos con precisión cuáles son las razones, una de las hipótesis propuestas es la de que las copias extra estimulan la producción de una proteína significativa para la resistencia al VIH. Todo ello abre nuevos enfoques de estrategias para tratar el virus y prevenir su diseminación.

Un nuevo territorio genético

El Proyecto Genoma Humano no pudo completar un mapa exhaustivo de nuestro código genético. Simplemente ofreció una secuencia promedio que representa un punto de referencia para que los científicos comparen el ADN de los distintos individuos y especies. Los estudios actuales sobre la variación en el número de copias están revelando la existencia de segmentos completos de ADN que no aparecen en el genoma básico de referencia, pero que, no obstante, son razonablemente habituales. En un estudio realizado en 2008 en el que se analizaron con detalle los genomas de ocho personas se localizaron no menos de 525 nuevas secuencias que aparecían insertadas ocasionalmente en el código. Probablemente haya muchas más que todavía no han sido descubiertas.

Otras variaciones son las correspondientes a los genes FCGR3B, en las que un número escaso de ellos predispone al lupus, una enfermedad autoinmunitaria; por otra parte, las variaciones por repetición en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) son frecuentes en los pacientes que sufren carcinoma pulmonar no microcítico. Los individuos originarios del sureste asiático poseen con frecuencia múltiples copias de otro gen que ofrece cierto grado de protección frente a la malaria. En el estudio de las variaciones estructurales de los genes que se expresan en el cerebro, se han observado posibles asociaciones con 17 enfermedades del sistema nervioso, incluyendo las de Parkinson y Alzheimer.

Las variaciones en el número de copias también ofrecen información respecto a los orígenes genéticos de la esquizofrenia y el autismo. En los estudios que se han llevado a cabo con gemelos y con grupos familiares, ambas enfermedades muestran una transmisión hereditaria notable, aunque la búsqueda de las variantes genéticas y las mutaciones responsables ha tenido poco éxito. En otros estudios, muchos de ellos dirigidos por Jonathan Sebat, se ha observado que están a menudo implicadas las variaciones en el número de copias, sobre todo en los casos

esporádicos que se observan en personas que carecen de antecedentes familiares de estas enfermedades.

Las deleciones y las duplicaciones en ciertos «**Las variaciones en el**

« puntos calientes» del genoma son mucho más frecuentes entre los niños que sufren enfermedades del espectro autista que en la población general. Muchos de estos pacientes presentan variaciones que sus progenitores, libres de enfermedad, no tienen. En lo relativo a la esquizofrenia, el grupo de Sebat ha observado variaciones infrecuentes en el número de copias en un 15% de los individuos que desarrollan la enfermedad mental durante la edad adulta, y en el 20% de quienes presentan los primeros síntomas durante la adolescencia, en comparación con el 5% de los controles sanos. Muchas de las modificaciones en el número de copias que influyen en ambas enfermedades pueden ser específicas para los portadores, lo que explicaría la gran dificultad para establecer sus causas genéticas.

número de copias son, con diferencia, la causa más frecuente de autismo que hoy día podemos identificar.»

Arthur Beaudet, Baylor College of Medicine

Estos descubrimientos están modificando la contemplación científica de la diversidad genética. Tal como ha señalado Hurles: « La variación que habían observado antes los investigadores era simplemente la punta del iceberg; la mayor parte de la variación estaba oculta» .

Cronología:

1941: Descubrimiento de que los genes producen proteínas

1953: Identificación de la estructura del ADN

1961: Descubrimiento de los tripletes que constituyen el código genético

2001: Bocetos iniciales del genoma humano

2006: Descubrimiento de la gran magnitud de las variaciones en el número de copias

La idea en síntesis: los genes presentan variaciones en su estructura y también en su orden de lectura

Marcus Pembrey: « Estamos cambiando nuestro concepto de la herencia. En el desarrollo y la vida normales, no podemos separar los genes de los efectos ambientales, tan entrelazados están entre sí» .

En el otoño de 1944, los trabajadores de los ferrocarriles de Holanda, un país en aquel entonces bajo la ocupación alemana, fueron a la huelga para ayudar así al avance de los aliados. Tras el fracaso inicial del ataque británico y norteamericano, los nazis tomaron represalias imponiendo un embargo alimentario de consecuencias devastadoras. Durante el periodo de hambruna subsiguiente, al menos 20.000 ciudadanos holandeses murieron de inanición o debido a malnutrición.

Los efectos del « invierno de hambre » se prolongaron más allá de la liberación del país, en 1945. Las mujeres que estaban embarazadas durante la hambruna tuvieron hijos con un elevado riesgo de sufrir una amplia gama de problemas de salud, como diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares. En algunos casos, incluso los nietos de estas mujeres todavía tenían más posibilidades de las normales de nacer con bajo peso corporal. A pesar de que los problemas de salud que sufrieron las personas de la primera generación podían quedar explicados por la malnutrición durante el embarazo de sus madres, Holanda ya era un paraíso rico cuando nacieron las pertenecientes a la segunda generación: persistía todavía un efecto hereditario.

En la ciudad de Överkalix, en el norte de Suecia, se mantienen con orgullo registros históricos meticulosos de las cosechas, los partos y los fallecimientos, lo que permitió a Marcus Pembrey, del Institute of Child Health londinense, realizar un estudio detallado de la disponibilidad de alimentos y de la esperanza de vida. Este investigador observó que, cuando los niños se criaban en periodos de abundancia, sus nietos tenían más posibilidades de fallecer a edades tempranas. En un análisis más detallado, se constató que este hecho reflejaba la predisposición a la diabetes y a la cardiopatía, confirmando al mismo tiempo que el efecto sólo se transmitía por la línea paterna.

Los dos ejemplos citados sugieren que la salud de las personas puede estar influida por la dieta de sus abuelos. No obstante, según la teoría evolutiva ortodoxa este efecto debería ser imposible. Las características adquiridas no pueden ser hereditarias; ésta fue la « herejía » de Lamarck, rechazada de pleno a partir de Darwin.

Memoria genética Las experiencias holandesa y sueca se pueden explicar a través del fenómeno denominado epigenética, mediante el cual el genoma parece «recordar» ciertas influencias ambientales a las que ha estado expuesto. Normalmente, los efectos epigenéticos actúan sólo sobre las células somáticas del cuerpo adulto, desactivando genes o ajustando su actividad. Sin embargo, algunos de estos efectos también pueden actuar sobre los espermatozoides y los óvulos, de manera que las generaciones siguientes los heredan. A pesar de todo, las características adquiridas pueden, en ocasiones, heredarse.

La epigenética debe su prefijo al griego, y significa «sobre» o «en», y generalmente depende de dos mecanismos. Uno es la metilación (proceso que ya vimos en el capítulo 29), que silencia los genes mediante la adición de parte de una molécula denominada grupo metilo a la base citosina (C) del ADN. El segundo es la modificación de la cromatina, la combinación de ADN e histonas (un tipo de proteínas) que constituye los cromosomas. Las modificaciones en la estructura de la cromatina pueden influir en la disponibilidad de genes para la transcripción en el ARN mensajero y en las proteínas, y también en qué genes deben quedar fuera de juego. En ningún caso se altera la secuencia real del ADN, pero las modificaciones en su organización pueden transmitirse de una célula a su descendencia.

Suicidio

Los efectos epigenéticos pueden explicar de qué modo diversas experiencias traumáticas dejan su marca sobre el comportamiento humano y hacen que los adultos tengan más posibilidades de deprimirse e incluso de suicidarse. Un equipo dirigido por Moshe Szyf, de la Universidad McGill, estudió el ADN del cerebro de 13 suicidas de sexo masculino y observó que, mientras que las secuencias genéticas eran normales, la programación epigenética era distinta de la hallada en el cerebro de hombres que habían fallecido por otras causas. Todos los suicidas evaluados en este estudio habían sufrido abusos durante su niñez, lo que podría haber sido el desencadenante de este cambio epigenético.

Estos procesos epigenéticos son clave para el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo normales. Todas las células contienen el conjunto completo de instrucciones genéticas necesarias para la constitución de todos los tipos de tejidos, y la epigenética determina cuáles de estas instrucciones se ofrecen y ejecutan en cada caso. La epigenética garantiza el silenciamiento en el

organismo adulto de los genes que son necesarios para las rápidas divisiones celulares del embrión, de manera que no puedan causar cáncer, al tiempo que controla los patrones de expresión genética que indican a una célula si pertenece, por ejemplo, al riñón o al cerebro.

La epigenética también permite que la cultura guíe la naturaleza al modificar la forma con la que los genes actúan sobre el cuerpo en respuesta a los factores ambientales. Este hecho ha quedado claramente demostrado en experimentos con ratones: las modificaciones en la dieta de las hembras embarazadas influyen en el color del pelo de sus descendientes al transformar la forma de metilación de sus genes. Así, este efecto podría explicar la sorprendente observación de que muchos animales clonados presentan diferencias en el color y en las manchas respecto a sus progenitores. A pesar de que los genomas son idénticos, los « epigenomas » no lo son.

Normalmente, estas modificaciones epigenéticas se eliminan del genoma durante el desarrollo embrionario, de manera que no se transmiten a la descendencia. Sin embargo, en ocasiones pueden ser retenidas, y ello hace que los efectos ambientales sobre la salud y el comportamiento se transmitan a lo largo de generaciones. Esto podría explicar lo ocurrido en Holanda y Suecia.

La importancia del epigenoma Tal como ha ocurrido con las variaciones en el número de copias y el « ADN basura », la ciencia está empezando a asumir que los efectos epigenéticos son tan importantes para la biología como las mutaciones genéticas convencionales. Por ejemplo, la epigenética desempeña una función destacada en el cáncer. Sabemos que diversos productos químicos son carcinógenos, a pesar de no ser mutágenos que alteren directamente el ADN. Estos productos provocan efectos epigenéticos, silenciando genes de supresión tumoral importantes o modificando la estructura de la cromatina, que hacen que los oncogenes manifiesten una mayor actividad.

Los efectos epigenéticos también son los responsables de que, cuando las células cancerosas se dividen, sus células hijas también lo sean. La definición de los mecanismos a través de los que actúan estos procesos podría abrir la puerta a una nueva estrategia en la medicina oncológica. El primer medicamento antineoplásico que actúa a través de la eliminación de la metilación, Vidaza® (principio activo, azacitidina), fue aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense en 2004.

El Proyecto Epigenoma Humano,

Células madre

Aunque las células madre embrionarias pueden crecer en cualquier tipo de tejido, su código genético no es distinto del que poseen las células adultas especializadas a las que dan lugar. Sus propiedades específicas y moldeables parecen estar en relación con su carácter epigenético. Las células adultas cutáneas u óseas

iniciado recientemente por un consorcio europeo, podría facilitar la introducción de más tratamientos epigenéticos en medicina. Esta ambiciosa iniciativa pretende identificar todos los posibles patrones de metilación de cada gen en todos los tipos de tejidos humanos. En un proyecto preliminar ya se ha conseguido este objetivo respecto al denominado complejo principal de histocompatibilidad, un conjunto de genes que se localizan en el cromosoma 6 y que participan en la respuesta inmunitaria.

Una vez identificados estos puntos de metilación, sería posible relacionar sus variaciones con las distintas enfermedades, de manera muy similar a lo que ocurre con los SNP. De esta forma, los médicos podrían llegar a considerar que el epigenoma de un paciente tiene más utilidad que su genoma. Tal como ha demostrado la historia de los primeros tiempos de la terapia génica, el código genético ofrece dificultades extraordinarias para su corrección en los organismos vivos; sin embargo, la metilación se podría deshacer de forma comparativamente sencilla. Muchos de los medicamentos que se utilicen en el futuro podrían estar diseñados para aprovechar este método natural de control genético, con el objetivo de eliminar y prevenir las enfermedades.

son portadoras de las instrucciones genéticas necesarias para la producción de cualquier otro tipo celular, pero la mayor parte de estas instrucciones permanecen desactivadas mediante mecanismos epigenéticos. Solamente en las células madre embrionarias están desmetilados y activos todos los genes necesarios para la pluripotencia.

Recientemente ha sido posible reprogramar células adultas para que se conviertan en células pluripotentes (véase el capítulo 35), aunque solamente a través de la sustitución por copias activas de genes silenciados, una técnica que conlleva el riesgo de causar cáncer. Quizá sería factible reducir este riesgo mediante la reprogramación de los epigenomas de estas células, más que de sus genomas.

Cronología:

1802: Lamarck propone la herencia de las características adquiridas

Década de 1990: Identificación de efectos epigenéticos en ratones

2002: Propuesta de la herencia epigenética humana como explicación de la esperanza de vida de los suecos

2004: Aprobación del primer medicamento epigenético

2008: Identificación de marcadores epigenéticos en el cerebro de suicidas

Chris Higgins del Medical Research Council británico:

« La interferencia del ARN proporciona una herramienta sencilla para la manipulación de la expresión de los genes en el laboratorio, así como una gran esperanza respecto a la posibilidad de modificar la expresión genética en el tratamiento de enfermedades como las infecciones víricas y el cáncer » .

Desde que Friedrich Miescher lo descubrió y, sobre todo, desde que Francis Crick y James Watson revelaron su estructura, el ADN ha sido considerado el rey de los ácidos nucleicos. El ácido ribonucleico (ARN) sale perjudicado de su comparación molecular con el ADN: se ha contemplado a menudo como el servidor del ADN. Es la señal química que lleva los mensajes de su señor, el ADN, y también el que recoge los aminoácidos para que la mesa del ADN se pueda expresar en las proteínas.

Sin embargo, en la actualidad, el ARN suscita un gran interés; tanto, que algunos científicos creen que es necesario reconsiderar la prioridad de estos dos ácidos nucleicos que explican, en conjunto, todas las formas de vida del planeta. El ADN podría contener información básica del genoma, pero sólo sería capaz de configurar los organismos y sus ciclos vitales a través de su hermano químico. El ARN es todo menos pasivo: es una molécula dinámica y versátil que adopta decenas de formas y cuyas funciones vitales están empezando a ser desveladas por la ciencia. Es posible que fuera incluso el origen de la vida.

Las muchas caras del ARN Ya hemos comentado el tipo más básico de ARN, las moléculas de ARN mensajero (ARNm) de cadena única en las que se transcribe el ADN y que transportan sus instrucciones para la producción de las proteínas. Sin embargo, el porcentaje de nuestro ARN que corresponde a ARNm es de sólo alrededor del 2%.

Pero hay otras muchas variedades de ARN. Los segmentos más importantes del ARNm, los exones, están intercalados con segmentos de terminación denominados intrones. Una estructura basada en el ARN, denominada espliceosoma, recorta los intrones y cose los exones para la elaboración de un mensaje con significado. Después, este mensaje llega a los ribosomas de las células (las estructuras en las que se fabrican las proteínas), constituidos principalmente por ARN ribosómico. El ARN de transferencia es una variedad de configuración mixta que, a continuación, identifica y recoge los aminoácidos

para la creación de las cadenas proteicas.

El ARN no es sólo una herramienta para la producción de proteínas. También aparece en forma de moléculas pequeñas como los denominados micro ARN (miARN), que son minúsculas cadenas únicas de 21 a 23 bases de longitud. Se transcriben a partir del ADN (concretamente del «ADN basura», que no codifica la producción de proteínas) y su función parece ser la regulación del mecanismo a través del cual los genes actúan en el cuerpo. Los miARN activan y desactivan los genes, o bien modifican su actividad para aumentar o disminuir la cantidad de proteínas producidas. En la actualidad, se considera que los miARN explican una parte destacada de la complejidad de la vida humana.

El origen de la vida

La pregunta acerca de cómo se inició la vida hace aproximadamente 4.000 millones de años sigue sin respuesta. Una de las hipótesis principales es la de que algunas de las primeras formas de vida con capacidad de autorreplicación, quizá incluso la primera, estuvieran basadas en el ARN. El ARN es más sencillo que el ADN; suele presentar una cadena, en lugar de dos, y tiene capacidad para replicarse y para catalizar reacciones químicas a partir de las moléculas adyacentes. Todo ello ha hecho que autoridades como el microbiólogo norteamericano Carl Woese y Francis Crick hayan propuesto que los «riboorganismos» primitivos podrían haber utilizado productos químicos de su entorno para crear nuevas copias de sí mismos. Después, la vida se desplazó más allá de este «mundo de ARN», y comenzó a utilizar la molécula más robusta de ADN para codificar su información genética.

Hay miles de tipos diferentes de miARN humanos y su número total podría superar con facilidad el número de genes (aproximadamente, 21.500). Cada miARN puede modificar la actividad de genes únicos, de grupos de genes y de otras moléculas de ARN. Es decir que, cuando actúan en combinación, los miARN pueden modificar la expresión genética de una forma sutil y casi ilimitada. Su efecto hace que un número relativamente pequeño de genes dé lugar a la aparición de estructuras tan complejas como el cerebro humano. En efecto, hay pruebas sólidas que demuestran que el número de miARN aumenta a medida que lo hace el grado de complejidad de un organismo. Al tiempo que los seres humanos poseen sólo unos cuantos miles de genes más que los gusanos nematodos, también tienen un número de miARN muy superior. Parece que

estas moléculas son responsables de la creación de las formas más sofisticadas de vida.

Interferencia del ARN El reconocimiento cada vez mayor de la importancia del ARN también está aportando información respecto a las enfermedades y a su tratamiento, especialmente en lo que se refiere a un proceso denominado «interferencia del ARN» (iARN). Es un fenómeno natural descubierto inicialmente en las petunias a principios de la década de 1990, y que parece haber evolucionado como un mecanismo de defensa frente a los virus. Se ha convertido en una de las fronteras más interesantes de la medicina en un espacio de tiempo tan pequeño que dos de sus pioneros, Andrew Fire y Craig Mello, obtuvieron el premio Nobel de medicina en 2006 solamente ocho años después de la publicación de su trabajo clave.

La iARN descansa en moléculas de ARN que poseen dos cadenas y que se denominan «ARN de interferencia cortos» (iARNc); cada una de estas moléculas tiene una longitud aproximada de 21 unidades. En sus estudios sobre gusanos nematodos, Fire y Mello demostraron que, cuando los iARNc de una secuencia concreta se inyectan en una célula, interfieren con la actividad de los genes que generan la misma secuencia en el ARN mensajero, de manera que reducen las cantidades de las proteínas producidas.

Lo que ocurre es que, una vez que los iARNc alcanzan el interior de la célula, su doble cadena se abre y aparecen cadenas únicas que, después se unen a fragmentos del ARNm que tienen una secuencia complementaria. A continuación, las enzimas celulares destruyen los ARNm transformados; las instrucciones para la producción de proteínas que llevaban en su seno desaparecen y se altera el proceso de producción proteica.

El potencial médico de esta técnica radica en su capacidad para actuar con una enorme precisión sobre genes concretos y sus productos proteicos. El código de 21 letras de los iARNc se puede escribir para complementar un conjunto específico de instrucciones en el ARNm, de manera que sería posible inhibir la producción de una proteína sin influir en la síntesis de otras. Así, la iARN se podría utilizar para desactivar genes perjudiciales, del tipo de los que estimulan la aparición del cáncer y otras enfermedades, sin alterar las características químicas de las células sanas.

No se dispone, por el momento, de ningún medicamento fundamentado en la iARN, pero hay varios que están en desarrollo. Diversos ensayos están evaluando tratamientos para la degeneración macular asociada a la edad (una forma frecuente de ceguera) a través de la actuación sobre un factor de crecimiento que se expresa en exceso en los ojos. En otro estudio se ha demostrado que los iARNc pueden incrementar en hasta 10.000 veces la sensibilidad de las células del cáncer de mama a la quimioterapia, mediante el silenciamiento de los genes que hacen que estas células sean resistentes al medicamento Taxol® (principio

activo, paclitaxel). Los científicos también esperan aprovechar la iARN para luchar contra el VIH por medio de la anulación de un gen que el virus necesita para reproducirse.

A medida que la ciencia define cada vez con mayor precisión cómo los genes y las proteínas que producen influyen en la evolución de las enfermedades, la iARN adquirirá posiblemente una relevancia cada vez mayor en la medicina. Se mantiene la esperanza de conseguir algo que han perseguido enconadamente los especialistas en genética clínica: un instrumento de precisión con el que poder desactivar los genes que causan enfermedades.

¿Un anticonceptivo mediante iARN?

Una de las aplicaciones futuras más interesantes de la iARN podría ser la producción de un nuevo tipo de anticonceptivo oral que no dependiera de hormonas. Zev Williams, del Brigham and Women's Hospital de Boston, ha demostrado que la técnica de la iARN se puede utilizar para silenciamiento de un gen denominado ZP3, activo en los óvulos antes de la ovulación. Cuando se anula el gen ZP3, el óvulo se forma sin su membrana externa, una estructura a la que se deben unir los espermatozoides para que tenga lugar la fecundación.

Dado que el gen ZP3 solamente se expresa en los óvulos en fase de crecimiento, esta técnica podría ser reversible: los óvulos que todavía no han empezado a desarrollarse quedarían intactos y podrían ser expulsados normalmente del ovario una vez que la mujer dejara de tomar el medicamento. Además, tampoco habría ningún tipo de efecto adverso, ya que el gen ZP3 no presenta actividad en ningún otro tipo de tejido.

Cronología:

1868: Friedrich Miescher descubre el ADN y el ARN

1960: Demostración de la función de «molécula adaptadora» del ARN mensajero

1967: Carl Woese propone que el ARN es el fundamento de las formas más primitivas de vida

Década de 1990: Descubrimiento del mecanismo de la interferencia del ARN

2007: El consorcio ENCODE descubre que la cantidad de ADN que se transcribe en ARN es mucho mayor de lo que se pensaba

La idea en síntesis: el ARN regula el genoma

Craig Venter: « Quiero que vayamos mar adentro, hacia aguas desconocidas, hacia una nueva fase de la evolución, hacia el día en que una especie basada en el ADN pueda sentarse frente al ordenador para diseñar otra. Pretendo demostrar que conocemos el *software* de la vida a través de la creación artificial de una nueva» .

Mycoplasma genitalium es una bacteria que reside en la uretra humana, en donde causa en ocasiones una infección de transmisión sexual leve. Hasta hace poco, su única característica distintiva era poseer el genoma más pequeño de cualquier bacteria de vida extracelular; sin embargo, ya no es así: se ha convertido en el modelo para el primer intento de creación de vida artificial.

La perspectiva de insuflar vida a la materia inanimada ha fascinado largo tiempo a la humanidad, como demuestra la pervivencia de la popularidad del *Frankenstein* de Mary Shelley. En la actualidad, un proyecto dirigido por Craig Venter, el científico inconformista que dirigió el proyecto de financiación privada para la secuenciación del genoma humano, pretende trasladar esta posibilidad de la ciencia ficción a la realidad.

Desde 1999, Venter ha estudiado la bacteria *M. genitalium* con vistas a identificar lo que ha denominado el «genoma mínimo», es decir, el conjunto más pequeño de genes suficiente para el mantenimiento de la vida. Después de conseguir la respuesta tras comprobar que esta bacteria puede sobrevivir con 381 de los 485 genes que posee en su estado natural, Venter está intentando ahora sintetizar este microorganismo en el laboratorio, a partir de un código genético artificial. Si tuviera éxito, se demostraría que la vida podría proceder de la combinación de una serie de compuestos químicos en un tubo de ensayo. Como ha señalado uno de los críticos de Venter, «A Dios le ha salido competencia» .

Bíoerror

Aunque el virus de la viruela del ratón (*mousepox*) es pariente del virus de la viruela humana, no suele inducir una enfermedad grave en los roedores que lo adquieren. Sin embargo, esta situación cambió cuando un grupo de científicos de la Universidad Australian National introdujo en 2001 una pequeña modificación genética en el virus. A pesar de que este equipo no tenía la intención de incrementar la

patogenicidad del microorganismo (en realidad, estaban investigando una vacuna anticonceptiva), la modificación genética que indujeron dio lugar a efectos catastróficos. Todos los animales infectados en el contexto del experimento fallecieron, víctimas no de un episodio de «bioterror» sino de «bioerror».

Los críticos de la biología sintética argumentan que, si puede producirse un accidente de este tipo al modificar sólo un gen en un microorganismo, la posibilidad de causar un desastre involuntario sería inmensa en el momento en el que se empezaran a crear genomas partiendo de cero. Sin embargo, los defensores de la biología sintética señalan que estos microorganismos no podrían salir del laboratorio hasta que se hubiera demostrado su seguridad, además de que ninguno de los que pudieran escapar accidentalmente podría sobrevivir en la naturaleza.

Creación de Synthia Venter a denominado *Mycoplasma laboratorium* al microorganismo que pretende crear, pero ETC Group (una organización contraria a la biotecnología) ha encontrado un nombre más pegadizo: Synthia. En realidad, Synthia no sería el primer organismo sintético: Eckard Wimmer, de la Universidad Stony Brook, ha montado el genoma del virus de la poliomielitis, y el propio equipo de Venter ha creado, partiendo de cero, un virus distinto denominado Phi-X174. Sin embargo, los virus son elementos relativamente simples para la biología sintética. Sus genomas son muy pequeños y, dado que necesitan «secuestrar» a la célula huésped para reproducirse, no suele considerarse que posean vida propiamente dicha.

A pesar de que Synthia va a tener un código genético 18 veces mayor que el de cualquier virus, su genoma también estará animado, en parte, por otra forma de vida. Mientras que su ADN va a ser ensamblado en el laboratorio, los científicos todavía no pueden reproducir los complejos mecanismos celulares que existen fuera del núcleo, de modo que será necesario trasplantar el genoma artificial en la estructura de una bacteria similar. En 2007, Venter demostró que este tipo de trasplante era posible al transferir el genoma de una bacteria *Mycoplasma* a una bacteria estrechamente relacionada con ella. Este proceso daba lugar al silenciamiento del genoma de la bacteria huésped, lo que, en esencia, constituía la transformación de una especie en otra. La aplicación del mismo procedimiento para trasplantar un genoma sintético daría lugar a la entrada en el mundo de un organismo artificial.

Una travesía en el *Sorcerer II*

Además de la genética, la otra gran pasión de Craig Venter es la navegación; recientemente las ha combinado en un proyecto innovador que espera que ayude a sus iniciativas para crear vida artificial. En 2007, publicó los primeros resultados de su Global Ocean Sampling Expedition, en la que su yate —el *Sorcerer II*— recogió millones de microorganismos del mar mientras navegaba por las costas del continente americano.

Su objetivo es el de identificar nuevas especies, algunas de las cuales podrían contener nuevos genes que les permitieran producir hidrógeno o almacenar dióxido de carbono. Después, estas especies podrían modificarse mediante técnicas de ingeniería genética para la creación de nuevas formas de vida sintéticas con las cuales fuera posible actuar sobre el calentamiento global y producir combustibles no contaminantes.

La siguiente fase, la construcción de un genoma sintético de este tipo, también ha sido completada. Venter ha reconstruido en un tubo de ensayo y a partir de ADN el cromosoma circular único de *M. genitalium*, que contiene casi 583.000 pares de bases. El código de la bacteria fue dividido inicialmente en 101 segmentos o «casetes» de 5.000 a 7.000 nucleótidos; después, estos componentes se encargaron a compañías que fabrican secuencias cortas de ADN, y a continuación se ensamblaron. El resultado fue idéntico al genoma natural de la bacteria, excepto en un aspecto destacado. Como medida de seguridad ante los accidentes, se anuló un gen único que permite a *M. genitalium* infectar las células de los mamíferos.

Hasta el momento, todo lo que resta es el trasplante del cromosoma sintético a una carcasa bacteriana. El microorganismo resultante tendrá su *hardware* natural, pero el *software* genético que lo activará habrá sido fabricado artificialmente en el laboratorio.

Uso y abuso Los experimentos de Venter en el área de la biología sintética persiguen dos objetivos principales. Primero, conocer mejor el misterio de lo que separa a la materia animada de la inanimada. Segundo, fabricar organismos que benefician a la humanidad.

El hidrógeno, un elemento que algunas bacterias producen de forma natural, se considera una de las principales fuentes de energía del futuro debido a que el único residuo que produce su combustión es el agua. El objetivo de Venter es

utilizar la biología sintética para diseñar microorganismos que elaboren de manera eficiente este combustible limpio. Otras perspectivas son la creación de organismos que consuman y que, por tanto, eliminen los desechos tóxicos que normalmente no biodegradan las bacterias naturales, o bien que absorban el dióxido de carbono de la atmósfera para contrarrestar el cambio climático.

La ingeniería genética aplicada a las bacterias ya existentes podría tener utilidad para abordar este desafío tecnológico, pero está limitada por las propiedades naturales de los microorganismos susceptibles de modificación mediante esta tecnología. Si funcionara, la biología sintética se convertiría en una poderosa estrategia que permitiría el diseño de genomas desde cero y con un objetivo concreto.

Sin embargo, toda tecnología puede ser utilizada para bien y para mal. Con independencia de las objeciones morales que podrían plantear quienes consideran que es incorrecto manipular la vida, la biología sintética ha suscitado una gran inquietud respecto a la posibilidad de que pueda ser objeto de prácticas abusivas. Como admitió Hamilton Smith (un colaborador de Venter) cuando el equipo pudo reconstruir el virus Phi-X174: «Podríamos crear el genoma del virus de la viruela». Sería posible que los bioterroristas y estados con malas intenciones revivieran un patógeno mortal erradicado de la naturaleza.

También ha generado una gran preocupación la posibilidad de un «bioerror», es decir, la creación accidental de un microorganismo de virulencia o infectividad nuevas. Algunos biólogos han propuesto una moratoria a este tipo de investigación hasta que sea posible definir implicaciones y los protocolos de seguridad necesarios, tal como se hizo en la conferencia Asilomar celebrada en la década de 1970 respecto al ADN recombinante (véase el capítulo 10).

Algunos de estos temores son infundados, al menos de momento. Venter interrumpió su trabajo durante 18 meses para que un comité independiente de ética lo revisara y, por otra parte, los microorganismos que está diseñando serán tan débiles que no podrían sobrevivir fuera del laboratorio. Asimismo, la ingeniería genética se ha estado aplicando durante más de tres decenios en las bacterias, y hasta el momento no se ha producido ningún accidente notable. Sin embargo, a medida que la ciencia avanza, esta tecnología se va a tener que enfrentar a desafíos y amenazas ciertos, así como también a muchas oportunidades. Hay buenas razones para proceder con prudencia.

Cronología:

1999: Craig Venter (nacido en 1946) inicia el proyecto del genoma mínimo

2002: Diversos investigadores consiguen ensamblar el virus de la poliomielitis partiendo de cero

2003: El equipo de Venter reconstruye el genoma completo del virus fago Phi-X174 partiendo de cero

2007: El equipo de Venter crea un cromosoma sintético y lo trasplanta de un organismo a otro.

La idea en síntesis: la vida artificial viene de camino

Robert Plomin: « No es que alguien padezca o no una enfermedad; lo que hay es una variación cuantitativa y un espectro continuo» .

Los descubrimientos descritos en este libro deberían dejar claro que nuestros genomas influyen en la práctica totalidad de los aspectos de la vida y la experiencia humana. A nivel de la especie, el ADN y el ARN explican por qué las personas no son chimpancés, ratones ni moscas de la fruta. Las modificaciones genéticas han permitido que el *Homo sapiens* adquiera capacidades como el lenguaje y el pensamiento, a pesar de que nuestro conocimiento acerca de las secuencias moleculares responsables es muy escaso.

En lo que se refiere a la especie humana, la variación genética también subyace a gran parte de su diversidad, y ofrece una profunda contribución a la individualidad de cada persona. Hay decenas de variantes genéticas que influyen en enfermedades como el cáncer o la cardiopatía. Otras configuran nuestros cuerpos, contribuyendo a características como la estatura, el peso corporal y la belleza, y hay aún otras variantes que configuran nuestras mentes. A pesar de que hasta el momento la ciencia sólo ha podido definir unos pocos de los alelos que modelan nuestra inteligencia, comportamiento y personalidad, es indudable que estos alelos existen. En cierta medida, todos estamos formados por código genético que heredamos.

A menos que tengamos un hermano gemelo idéntico, nuestro genoma es único. Sin embargo, las variaciones reales en el orden de lectura del ADN, en el número de copias, en el ARN y en la programación epigenética que se combinan para crear estos perfiles específicos son cualquier cosa menos infrecuentes. La mayor parte es muy común, y lo que nos hace diferentes de los demás es la configuración idiosincrásica en la que se ensamblan estas variaciones, junto con los efectos del ambiente en el que tiene lugar.

Es decir, que hay muy pocas variaciones genéticas humanas que podamos considerar anómalas. Visto de otra manera, la mayor parte de las variaciones genéticas humanas es anómala: al tiempo que son secuencias genéticas conservadas sin las cuales sería imposible una vida sana, la mayor parte de nuestro ADN no es algo estándar de lo que sea infrecuente desviarse. Todos somos « desviaciones genéticas » , y realmente no hay nada normal.

El espectro continuo genético Sólo hay unas pocas enfermedades, la mayoría raras, que sean el resultado de una manifestación inevitable de mutaciones únicas

y anómalas. El resto, junto con rasgos como la inteligencia, están influidas por cientos de variantes comunes a millones o incluso miles de millones de personas, que actúan junto con los factores ambientales y con los demás genes y procesos genéticos.

Por ejemplo, un 90% de las personas de raza blanca posee un alelo que incrementa las posibilidades de aparición de esclerosis múltiple. Dos terceras partes de los seres humanos poseemos al menos una copia de la variante «obesa» del gen FTO. Éstas sólo pueden ser variantes estándar que pueden inducir tanto efectos beneficiosos como efectos de riesgo, pero ambos de escasa intensidad; por ejemplo, las variaciones que parecen proteger a nuestro organismo de la diabetes, al tiempo incrementan ligeramente la predisposición al cáncer.

El espectro del autismo

Un ejemplo notable de una enfermedad de influencia genética que aparece en forma de espectro continuo es el autismo, que afecta de manera tan distinta a cada persona que no se suele considerar una enfermedad única sino, más bien, un conjunto de trastornos en el espectro del autismo.

En uno de los extremos de este espectro hay un trastorno intensamente discapacitante que se caracteriza por alteraciones de la relación social, dificultades de comunicación y problemas extrasociales como los comportamientos repetitivos y restringidos. En el otro extremo, los individuos con síndrome de Asperger pueden vivir perfectamente de manera independiente, y la mayor parte de sus conocidos consideran que son simplemente diferentes a los demás, si acaso algo excéntricos.

Algunas personas cumplen los criterios diagnósticos de sólo uno de esta tríada de síntomas. Otras muchas, en las que no se establece ningún diagnóstico, muestran versiones leves de uno o más de dichos rasgos. El autismo y los genes que lo influyen son posiblemente un buen ejemplo de variación humana normal.

La función de las variaciones genéticas es colocarnos en un espectro continuo de variación humana normal. La genética no suele ser una cuestión de «todo o nada» en la que se nos transmite una característica o una enfermedad concretas por el simple hecho de heredar un gen específico. Es más bien una especie de escala móvil en la que las diferentes combinaciones genéticas actúan, junto con

los factores ambientales, para dar lugar a efectos cuantitativos distintos.

Las capacidades matemáticas y de lectura, por ejemplo, están influidas por la variación genética, pero —como ha demostrado Robert Plomin— no existen genes que afecten de manera notable en la dislexia o la discalculia, y no digamos «genes que codifiquen» estas dificultades. Mejor dicho, es probable que haya docenas de genes, cada uno de los cuales induce efectos mínimos sobre las capacidades aritméticas y de lectura. Los perfiles genéticos contribuyen a un espectro de capacidades en el que algunas personas son excepcionalmente buenas, la mayor parte son competentes en mayor o menor medida, y unas pocas muestran una discapacidad importante.

No es correcto considerar que algunas personas sufren problemas genéticos, mientras que el resto son normales. Todos tenemos alteraciones genéticas, distintas en cada persona.

Ingeniería ambiental El hecho de que la mayor parte de los efectos genéticos sobre la salud y el comportamiento tengan una intensidad leve y un carácter interactivo añade otra implicación: el intento de tratar y prevenir las enfermedades mediante la modificación del genoma va a ser, posiblemente, infructuoso. Si consideramos enfermedades como la diabetes, en la que hay decenas de variantes normales que incrementan el riesgo (cada una de ellas en un pequeño porcentaje), la idea de modificarlas todas parece descabellada. Incluso si fuera posible, no resultaría conveniente: dado que son variantes comunes, posiblemente también induzcan efectos beneficiosos. La manipulación negligente de estas variaciones genéticas podría causar efectos adversos peligrosos.

Esto no quiere decir que los descubrimientos genéticos sean inútiles, sino todo lo contrario, dado que en la mayoría de los casos estos genes no actúan de manera aislada sino junto con el ambiente. El conocimiento más detallado de una variable puede ofrecer información acerca del efecto paralelo de otra, y en el supuesto de que hubiera dificultades para el control de la primera variable, la segunda podría ser más maleable. Mediante la investigación sobre cómo influye la genética en nuestros cuerpos y nuestras mentes, la ciencia puede obtener información de gran utilidad acerca de factores extragenéticos importantes y de su posible modificación.

Obesidad

La excusa típica para justificar el peso corporal elevado ha sido siempre la de los «huesos grandes». El descubrimiento del gen FTO ha dado lugar a otra excusa: la de los «genes grandes». Las personas que heredan una versión concreta de este gen tienen una

probabilidad superior al 70% de ser obesas. Un individuo de cada seis que presentan el genotipo más vulnerable muestra un peso corporal promedio que es 3 kg superior al de las personas con el genotipo de menor riesgo, además de que también posee un 15% más de tejido adiposo.

Sin embargo, el gen FTO no es un «gen de la grasa» que inevitablemente da lugar a la aparición de obesidad. Es uno de los muchos genes que influyen en el espectro continuo de riesgo de obesidad, en el que también participan la dieta y el ejercicio físico. Si una persona presenta un perfil genético «delgado» pero se atiborra de pizzas y hamburguesas, va a experimentar un aumento de peso corporal. Por otra parte, muchas personas con las variantes «obesas» son delgadas debido a que mantienen una dieta equilibrada y hacen ejercicio con regularidad.

Las mujeres con predisposición genética al cáncer de mama podrían someterse a evaluaciones frecuentes, y las personas con predisposición a la diabetes podrían evitar lo que agrava su riesgo genético. También se abren oportunidades para las intervenciones dirigidas en función del conocimiento de los genes individuales. Sería posible clasificar el autismo o la dislexia en subtipos genéticos, y también se podrían desarrollar programas educativos idóneos para estas personas. Finalmente, sería posible diseñar medicamentos que modificaran el entorno bioquímico en el que actúan los genes de riesgo. Todas estas estrategias, que podríamos denominar «ingeniería ambiental», van a superar con frecuencia a las estrategias propias de la ingeniería genética y de la terapia génica en la era genómica.

La normalidad de la mayor parte de los genes que influyen en las enfermedades comunes no implica que no podamos actuar sobre ellos. Su identificación va a permitir que la ciencia investigue estas enfermedades desde el conocimiento, o sea, desde una posición de poder.

Cronología:

1953: Identificación de la estructura del ADN

Década de 1990: Identificación de la primera de las mutaciones correspondientes a enfermedades infrecuentes mediante análisis de ligamiento genético

2001: La finalización de los primeros esbozos del genoma humano revela, sorprendentemente, que posee pocos genes

2006: Descubrimiento de la abundante difusión de las variaciones en el número de copias

2007: Estudios de asociación genómica completa identifican las variantes genéticas comunes relacionadas con distintas enfermedades

La idea en síntesis: la variación genética es un espectro continuo

Glosario

ADN (ácido desoxirribonucleico) Molécula portadora de las instrucciones genéticas relativas a la mayor parte de las formas de vida. Tiene una estructura en doble hélice.

«**ADN basura**» ADN que no codifica proteínas. No obstante, la mayor parte se transcribe en ARN y regula la expresión de los genes.

ADN recombinante Cadena artificial de ADN creada mediante ingeniería genética. Se utiliza con frecuencia para la producción de fármacos a partir de bacterias.

Alelo Variante alternativa de un gen. Generalmente, cada individuo posee dos alelos de cada gen, que pueden variar.

Aminoácidos Moléculas a partir de las cuales se construyen las proteínas. Cualquier forma de vida utiliza sólo 20 aminoácidos diferentes; las instrucciones se localizan en los codones o tripletes del ADN y el ARN.

ARN (ácido ribonucleico) Pariente químico del ADN; generalmente posee una sola cadena y transporta los mensajes genéticos en el interior de las células.

ARN mensajero (ARNm) Molécula adaptadora en la que se transcribe el ADN con capacidad de codificación de proteínas; transporta las instrucciones del ADN para la producción de una proteína.

Asociación genómica completa Técnica para localizar genes con efectos ligeros sobre enfermedades o sobre otros fenotipos.

Autosoma Cromosoma no sexual que siempre está emparejado con otro cromosoma. El ser humano posee 22 pares de autosomas.

Caenorhabditis elegans Especie de gusano nematodo microscópico utilizado con frecuencia en la investigación genética.

Célula germinal Célula adulta precursora de los gametos.

Célula madre Célula indiferenciada susceptible de convertirse en múltiples tipos tisulares. Las más versátiles son las células madre embrionarias, que se pueden transformar en cualquier tipo tisular.

Célula somática Célula adulta especializada que se divide mediante mitosis. Incluye todos los tipos celulares especializados, excepto las células germinales, los gametos y las células madre indiferenciadas.

Centrómero Punto central de un cromosoma en el que se unen sus brazos largos y cortos.

Clon 1. Segmento de ADN reproducido en una bacteria por motivos de estudio o

de secuenciación. 2. Organismo creado a través de la replicación del ADN nuclear de un organismo adulto, generalmente mediante la transferencia del núcleo de una célula somática.

Codón (triplete) Segmento de tres bases de ADN o ARN que codifica la producción de un aminoácido.

Cromatina Complejo de ADN y proteínas histonas del que están constituidos los cromosomas. La cromatina puede modificarse para alterar la expresión genética.

Cromosoma Cadena de ADN que contiene genes y otras formas de información genética. El ser humano posee 46 cromosomas, 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales.

Cromosoma sexual Cromosoma que determina el sexo de un organismo, como X e Y en el ser humano. El genotipo XX es femenino y el genotipo XY masculino.

Deriva genética Proceso evolutivo a través del cual los genes se expresan con una frecuencia mayor o menor, con independencia de la selección natural.

Diagnóstico genético preimplantacional (DGPI) Técnica a través de la cual se extrae una célula de un embrión procedente de FIV, con objeto de comprobar la presencia o ausencia de genes o cromosomas específicos. A menudo se utiliza para descartar enfermedades genéticas.

Doble hélice Véase ADN.

Dominante Alelo que se expresa siempre, incluso cuando es diferente del otro alelo, como ocurre en los heterocigotos.

Drosophila melanogaster Especie de la mosca de la fruta utilizada con frecuencia en la investigación genética.

Empalme Proceso de eliminación de los intrones del ARN mensajero, antes de su traducción en una proteína.

Enzima Proteína especializada que cataliza las reacciones químicas en las células.

Enzima de restricción Enzima que segmenta el ADN cuando aparece una secuencia concreta; se utiliza a menudo como una especie de «tijera molecular» en ingeniería genética.

Epigenética Fenómeno a través del cual las modificaciones químicas en el ADN y en la cromatina alteran la expresión genética, sin cambiar el código genético.

Estudios en gemelos Herramienta de uso frecuente en la investigación genética, con comparación de los gemelos idénticos o monocigóticos (que comparten todo su ADN) con los gemelos dicigóticos (que solamente comparten la mitad de su

ADN).

Exones Unidades localizadas en el interior de los genes y que contienen la información necesaria para la codificación de las proteínas. Son segmentados por los intrones.

Expresión genética Proceso a través del cual los genes se activan o inactivan en las células.

Fago (bacteriófago) Tipo de virus que infecta las bacterias y que se utiliza a menudo en la investigación genética.

Farmacogenómica Tecnología que permite la prescripción de medicamentos en función del perfil genético del paciente.

Fecundación *in vitro* (FIV) Procedimiento de reproducción asistida mediante el cual los óvulos son fecundados por espermatozoides en el laboratorio; después, los embriones resultantes se transfieren al útero.

Fenotipo Característica observable de un organismo que puede estar influida por la herencia o por el ambiente.

Gameto Célula de la reproducción que contiene solamente la mitad del complemento habitual de cromosomas. En el ser humano, los gametos son los espermatozoides y los óvulos; cada una de estas células contiene 23 cromosomas no emparejados.

Gen Unidad fundamental de la herencia. Este término se refiere habitualmente a un segmento de ADN que contiene el código necesario para codificar una proteína; sin embargo, esta definición está siendo ampliada para incluir también el ADN portador de otras instrucciones genéticas.

Gen con imprinación Gen marcado que se expresa según su origen materno o paterno.

Gen supresor tumoral Tipo de gen que identifica las posibles mutaciones cancerosas e induce la muerte de las células tumorales por apoptosis. Con frecuencia muestra mutaciones en las células que forman los tumores.

Genética comportamental Estudio de los factores genéticos que influyen en rasgos no médicos, como la inteligencia o la personalidad.

Genoma Código genético completo de un organismo.

Genotipo Perfil genético de un individuo. Este término se puede referir a uno o muchos alelos diferentes.

Haplotipo Parte de un cromosoma que tiende a permanecer intacta durante la recombinación. Los bloques de haplotipos son responsables del ligamiento

genético.

HapMap Mapa de los haplotipos comunes a cuatro grupos raciales distintos que en la actualidad suele utilizarse con frecuencia como guía para la investigación genética.

Heredabilidad Parámetro que permite determinar la contribución de la herencia a la variabilidad de un fenotipo y que, generalmente, se expresa en decimales o porcentajes.

Heterocigoto Individuo con dos alelos diferentes respecto a un gen o una secuencia de ADN concretos.

Homocigoto Individuo con dos alelos idénticos respecto a un gen o una secuencia de ADN concretos.

Huella genética Segmento repetitivo del ADN que permite identificar, con una fiabilidad razonable, a un individuo. Se utiliza en la ciencia forense.

Interferencia del ARN Proceso a través del cual moléculas de ARN de tamaño pequeño pueden silenciar la producción de proteínas concretas.

Intrones Secuencias de ADN sin capacidad de codificación que separan las regiones de codificación (los exones) de los genes.

Ligamiento genético Fenómeno a través del cual ciertos alelos tienden a heredarse en conjunto debido a que se localizan muy cerca en el interior de un cromosoma.

Meiosis Proceso de división celular a través del cual las células germinales dan lugar a los gametos. Las células que aparecen a consecuencia de la meiosis poseen un conjunto único de cromosomas, en lugar de los dos conjuntos habituales. La recombinación tiene lugar durante la meiosis.

Metilación Proceso a través del cual el ADN experimenta una modificación química que a menudo se asocia al silenciamiento de un gen. Es importante en epigenética y en el proceso de imprintación.

Mitocondrias Estructuras celulares localizadas fuera del núcleo, que producen energía y contienen ADN. Las mitocondrias siempre se heredan de la madre, y el ADN mitocondrial resulta útil para definir la ascendencia materna.

Mitosis Proceso normal de división celular a través del cual una célula copia su material genético y se divide. Las células hijas resultantes poseen el mismo ADN que la célula original, excepto en la posible aparición de mutaciones aleatorias.

Mutación Proceso a través del cual se altera la secuencia del ADN debido a la sustitución de una base por otra. Puede aparecer de manera aleatoria, debido a errores de copia, o bien deberse a los efectos de la radiación o de diversos

productos químicos.

Núcleo Estructura celular que contiene los cromosomas y la mayor parte del ADN de un organismo. Los organismos que poseen núcleo se denominan eucariotas.

Nucleótido (base) Cada «letra» del ADN o del ARN con la que se escribe el código genético. Los nucleótidos del ADN son adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En el ARN, el uracilo (U) sustituye a la timina.

Oncogén Gen cuya mutación puede inducir la división celular incontrolada y la aparición de cáncer.

Par de bases Una pareja de bases o nucleótidos complementarios (A y T, o C y G).

Pharming Término coloquial que se utiliza con referencia a los animales genéticamente modificados y creados con el objetivo de que sinteticen productos industriales o médicos.

Plásmido Cadena circular de ADN bacteriano localizada fuera del cromosoma. Se utiliza a menudo en ingeniería genética.

Polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) Puntos en los que difiere el código genético de dos individuos de la misma especie, a menudo en sólo una base. Son la forma estándar de la variación genética.

Proteína Compuesto orgánico de gran tamaño constituido por una larga cadena de aminoácidos. Muchas proteínas son enzimas que catalizan las reacciones químicas de las células; otras son elementos estructurales, como el colágeno.

Rasgo mendeliano Característica transmitida por genes dominantes o recesivos simples.

Recesivo Alelo que se expresa únicamente cuando están presentes las dos copias, en los individuos homocigotos.

Recombinación Proceso que tiene lugar durante la meiosis y a través del cual los cromosomas intercambian fragmentos de material genético.

Región reguladora Secuencia de ADN que altera la actividad de otras secuencias de ADN.

Replicación Proceso a través del cual la doble hélice del ADN se abre para copiarse a sí misma.

Restricción Proceso a través del cual el ADN se copia en ARN para elaborar proteínas y regular la expresión de los genes.

Ribosoma Estructura celular constituida por ARN y proteínas que utiliza las instrucciones del ARN mensajero para producir proteínas.

Secuenciación Método para la lectura del código de genes individuales o de genomas de especies completas.

Selección natural Proceso principal de la evolución a través del cual los organismos que adquieren mutaciones beneficiosas tienen un mayor éxito reproductivo.

SRY Región de determinación sexual del gen Y, que establece el sexo masculino.

Telómero Segmento repetitivo de ADN que se localiza en los extremos de los cromosomas y que los protege de las lesiones durante la replicación y la división celular.

Terapia génica Método de tratamiento médico utilizado para corregir genes anómalos y que suele conllevar el uso de un virus genéticamente modificado.

Traducción Proceso a través del cual el ARN mensajero puede fabricar proteínas.

Transferencia del núcleo de una célula somática Procedimiento de clonación mediante el cual el núcleo de una célula somática se transfiere a un óvulo del que previamente se ha extraído el núcleo.

Variación en el número de copias Duplicaciones o deleciones de secuencias del ADN que pueden diferir entre los individuos.



MARK HENDERSON. Es editor científico de *The Times*. Sus intereses en investigación se han dirigido hacia la genética y la medicina reproductiva, incluyendo la fecundación *in vitro*, el diagnóstico genético preimplantacional y la investigación sobre células madre.